

Aus der Klinik
für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WERT VON METHIONIN-INFUSIONEN
BEI GESUNDEN, MIT TETRACHLORKOHLNSTOFF INTOXIERTEN
UND LEBERKRANKEN RINDERN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Roland Ulbricht
Tierarzt aus Präbschütz

Berlin 1973
Journal Nr. 802

Aus der Klinik
für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN WERT VON METHIONIN-INFUSIONEN
BEI GESUNDEN, MIT TETRACHLORKOHLSTOFF INTOXIERTEN
UND LEBERKRANKEN RINDERN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Roland Ulbricht
Tierarzt aus Präbschütz

Berlin 1973
Journal Nr. 802

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin



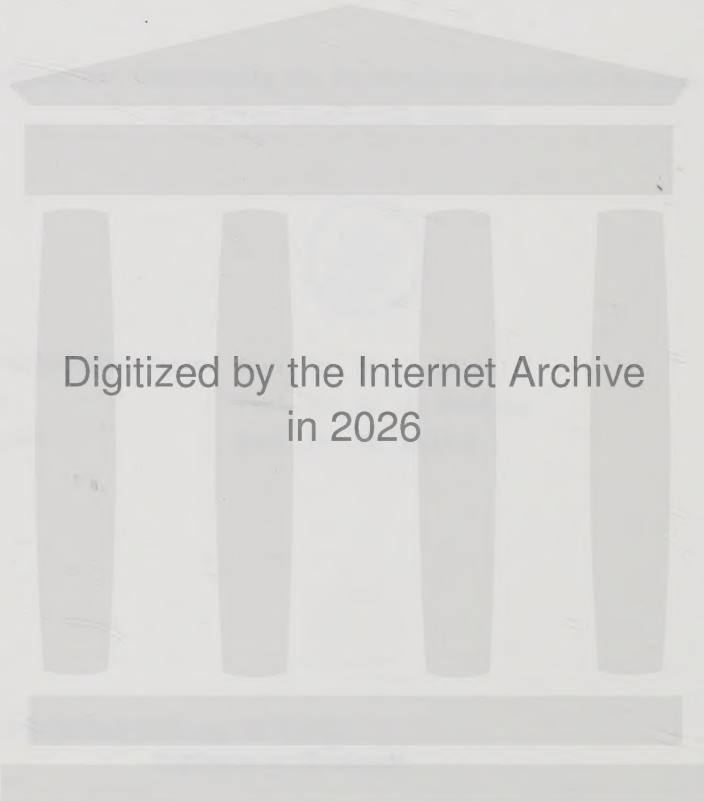
Fachbereichsvorsitzender: Prof. Dr. H. - J. Sinell
Referent : Prof. Dr. H. J. Heidrich
Korreferent : Prof. Dr. M. Mülling

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 2. 1973

Verzeichnis der Kapitel

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	2
3. Die Grundlagen der Mechanik	3
4. Die Grundlagen der Elektrotechnik	4
5. Die Grundlagen der Informatik	5
6. Die Grundlagen der Chemie	6
7. Die Grundlagen der Biologie	7
8. Die Grundlagen der Physik	8
9. Die Grundlagen der Mathematik	9
10. Die Grundlagen der Philosophie	10
11. Die Grundlagen der Kunst	11
12. Die Grundlagen der Musik	12
13. Die Grundlagen der Literatur	13
14. Die Grundlagen der Geschichte	14
15. Die Grundlagen der Geographie	15
16. Die Grundlagen der Soziologie	16
17. Die Grundlagen der Psychologie	17
18. Die Grundlagen der Pädagogik	18
19. Die Grundlagen der Medizin	19
20. Die Grundlagen der Rechtswissenschaften	20
21. Die Grundlagen der Wirtschaftswissenschaften	21
22. Die Grundlagen der Politikwissenschaft	22
23. Die Grundlagen der Ethik	23
24. Die Grundlagen der Religionswissenschaft	24
25. Die Grundlagen der Sprachwissenschaft	25
26. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	26
27. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	27
28. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	28
29. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	29
30. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	30
31. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	31
32. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	32
33. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	33
34. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	34
35. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	35
36. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	36
37. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	37
38. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	38
39. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	39
40. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	40
41. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	41
42. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	42
43. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	43
44. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	44
45. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	45
46. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	46
47. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	47
48. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	48
49. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	49
50. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	50
51. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	51
52. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	52
53. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	53
54. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	54
55. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	55
56. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	56
57. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	57
58. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	58
59. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	59
60. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	60
61. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	61
62. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	62
63. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	63
64. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	64
65. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	65
66. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	66
67. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	67
68. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	68
69. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	69
70. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	70
71. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	71
72. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	72
73. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	73
74. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	74
75. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	75
76. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	76
77. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	77
78. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	78
79. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	79
80. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	80
81. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	81
82. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	82
83. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	83
84. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	84
85. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	85
86. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	86
87. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	87
88. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	88
89. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	89
90. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	90
91. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	91
92. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	92
93. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	93
94. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	94
95. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	95
96. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	96
97. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	97
98. Die Grundlagen der Literaturwissenschaft	98
99. Die Grundlagen der Kunstwissenschaft	99
100. Die Grundlagen der Musikwissenschaft	100

Meiner Frau gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	2
2.1. Methionin im Stoffwechsel	2
2.2. Die Wirkung von Methionin auf den tierischen Organismus	5
2.3. Die Wirkung von Methionin auf den menschlichen Organismus	10
2.4. Methioninhaushalt	12
2.5. Methioninnachweis	15
2.6. Dosierung von Methionin	15
2.7. Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Leberdiagnostik	16
3. Eigene Untersuchungen	21
3.1. Material	21
3.2. Methode	21
3.2.1. Tetrachlorkohlenstoffvorbehandlung	21
3.2.2. Leberkontrolle durch BSP	22
3.2.3. Technik der Infusion und Blutentnahme	22
3.2.4. Methioninbestimmung	23
3.2.5. Anfertigung einer Eichkurve	24
3.3. Untersuchungsergebnisse	27
3.3.1. Voruntersuchungen	27
3.3.1.1. Bestimmung des Serummethioningehalts bei gesunden, unbehandelten Rindern	27
3.3.1.2. Bestimmung von Retention- bzw. Eliminierungsraten von i. v. verabreichten Methionin bei klinisch gesunden Rindern	28
3.3.1.3. Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Methionin	34
3.3.1.4. BSP-Retention bei mit CCl_4 vorbehandelten Rindern	37
3.3.1.5. Zusammenfassung der Vorversuchsergebnisse	40

	<u>Seite</u>
3.3.2. Hauptversuche	41
3.3.2.1. CCl_4 -Intoxikation und Methionininfusion	41
3.3.2.2. Methioninapplikation bei postoperativen Komplikationen	61
4. Diskussion	67
4.1. Methioninnachweis im Plasma gesunder Rinder	67
4.1.1. Methioningehalt im Plasma unbehandelter Rinder	68
4.1.2. Methioningehalt im Plasma behandelter Rinder	68
4.1.3. Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Methionin	70
4.2. Methioninapplikation bei mit CCl_4 vorbehandelten Rindern	71
4.2.1. Verhalten der BSP-Retention	71
4.2.2. Verhalten der Methionin-Retentionen	74
4.3. Methioninapplikation bei postoperativen Komplikationen	75
4.4. Überdosierung von Methionin	76
5. Zusammenfassung	77
6. Literaturverzeichnis	80

1. Einleitung

Schon viele Jahre steht das Methionin im Mittelpunkt der sog. "Leberschutztherapie" bei der Behandlung der Haustiere.

Untersuchungen über die Wirksamkeit von Methionin in der Behebung von Leberfunktionsstörungen liegen bisher in der veterinärmedizinischen Literatur aber nicht vor. Diese Tatsache steht im Widerspruch zu der Häufigkeit seiner Anwendung.

Die Ursachen dieser Lücke in der veterinärmedizinischen Wissenschaft sind zu einem großen Teil in den diagnostischen Schwierigkeiten der Lebererkrankungen und besonders in Ermangelung eines verlässlichen Parameters bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer durchgeführten Lebertherapie zu suchen.

Man wird bei einer Therapie mit einer essentiellen Aminosäure, wie sie Methionin darstellt, einen günstigen Einfluß auf den Leberstoffwechsel nur erwarten können, wenn dieser Stoff nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht, d. h. der Blutspiegel unter die Normgrenze abgesunken ist.

Es sind bisher weder bei Laboratoriumstieren noch bei Nutztieren Untersuchungen darüber angestellt worden, ob bei Lebererkrankungen ein solcher Mangel besteht oder ein erhöhter Plasmaspiegel auf Störungen im Eiweißstoffwechsel hindeutet.

In der vorliegenden Untersuchung wurde, durch Überprüfen der Plasamethioninspiegel vor und nach einer Methioninapplikation bei gesunden und leberkranken Rindern, versucht, eine Antwort auf die Frage nach der Wirksamkeit von Methionin bei Lebererkrankungen zu finden.

2. Literaturübersicht

2.1. Methionin im Stoffwechsel

Von den uns heute bekannten Aminosäuren wurde Methionin als vorletzte von dem Amerikaner I. H. MUELLER im Casein entdeckt und 1928 von BARGER und COYNE als α -Amino - - methylthiobuttersäure analysiert. Die späte Auffindung sowie komplizierte Bestimmungsmethoden erklären, daß die Kenntnis über die Bedeutung dieser Aminosäure lange Zeit sehr gering blieb. Erst durch die Arbeiten von ROSE u. Mitarb. (1939) wurden experimentell zahlreiche Daten über die Rolle des Methionin im tierischen Organismus gesammelt.

Danach gehört Methionin zu den essentiellen Aminosäuren. Eine Biosynthese von Methionin ist bisher nur von Mikroorganismen bekannt. (MÜTING, 1957).

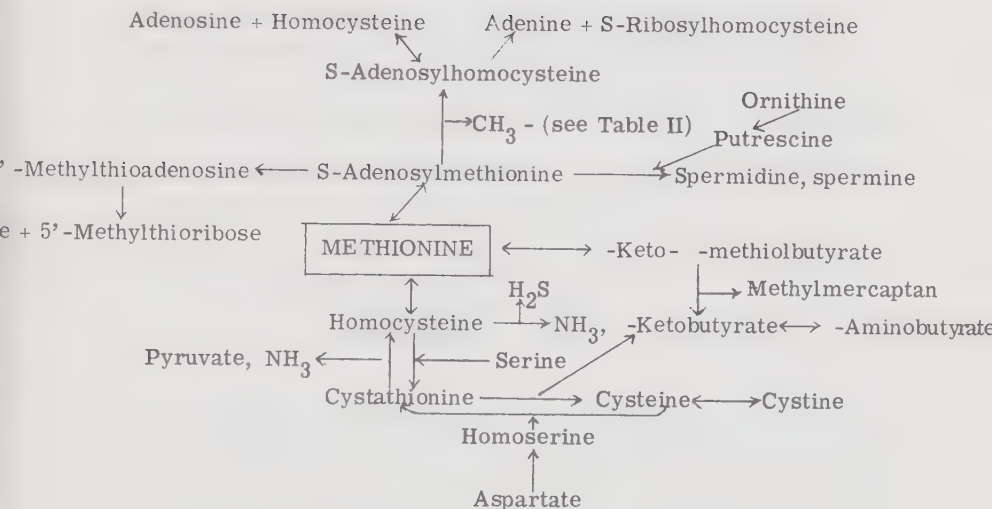
Neben der Funktion als Eiweißbaustein hat das Methionin auf Grund seiner chemischen Struktur an mehreren Stoffwechselprozessen des Körpers teil. Eine Übersicht seiner Stoffwechselwege vermittelt Schema 1.

Aus dem Methionin wird bei der Transmethylierung durch Abgabe seiner labilen Methylgruppe Homocystein (Schema 2). Das methylierende Agens ist eine sehr reaktionsfähige Sulfoniumverbindung, Adenosylmethionin ("aktives Methyl"), die aus Methionin und ATP entsteht (MUTOLO u. Mitarb., 1958; RAPOPORT, 1966).

Die wichtigsten Stoffwechselwege der Methylgruppen sind in Schema 3 dargestellt.

Schema 1

nach MEISTER (1965)

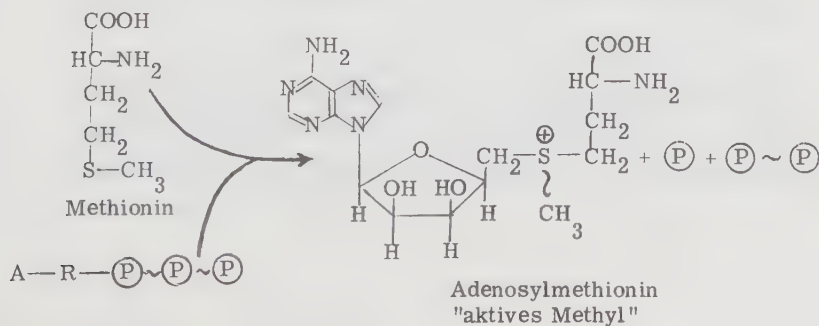


Summary scheme for the metabolism of methionine

Schema 2

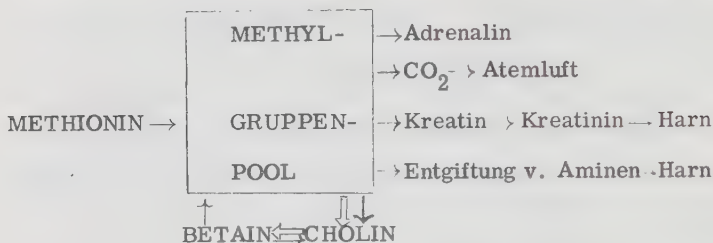
nach RAPOPORT (1966)

Transmethylierung des Methionins



Schema 3

Einige Stoffwechselwege der Methylgruppen. Der doppelte Pfeil deutet das Konzentrationsgefälle an.



n. Flaschenträger
(abgeändert)

Die Methylgruppe des Methionin wird zum größten Teil in das Cholinmolekül übergeführt (MÜTING, 1957). Dieser Vorgang ist reversibel. Nach oraler Gabe von D₂-Cholin, mit oder ohne Homocystein, tritt bei Ratten D₂ in der Methylgruppe des Methionin auf (FLASCHENTRÄGER u. LEHNARZT, 1966).

Die Methylgruppe wird jedoch nicht restlos zur Transmethylierung verwendet. Im Organismus der Ratte wird ein Teil ¹⁴CH₃ zu CO₂ oxydiert, erscheint als ¹⁴CO₂ im Expirium und entgeht dadurch z. B. dem Einbau in das Cholinmolekül (MACKENZIC u. Mitarb., 1950).

Ursprünglich nahm man an, daß Methylgruppen nicht vom Körper gebildet werden können. Von ABDERHALDEN (1947) wurde der Methylgruppe daher Vitamincharakter zuerkannt. Heute weiß man, daß sie auch aus kleinen Kohlenstoffverbindungen des Stoffwechsel-

pools, wie z. B. aus Ameisensäure unter Einfluß von Vit. B₁₂, entstehen können (POPPER und SCHAFFNER, 1961). Sie kann als ein "partiell" Vitamin betrachtet werden (RAPOPORT, 1966).

Das nach der Demethylierung des Methionin übrigbleibende Homocystein kann mit dem Serin die SH-Gruppe gegen die OH-Gruppe tauschen. Hieraus ergibt sich ein weiterer Aspekt für die Bedeutung des Methionin: Es liefert nicht nur die unumgänglich notwendige Methylgruppe, sondern es vermag auch alle anderen schwefelhaltigen Aminosäuren zu bilden (RAPOPORT, 1966).

HOHLS (1965) schließt aus Respirationsmessungen an Legehornküken, daß Methionin nicht nur über die Verbesserung des Aminosäuremusters in den Stoffwechsel eingreift, sondern darüber hinaus vermöge seiner Wirkung auf das Redoxverhältnis einen Einfluß auf die dynamische Seite des intermediären Stoffwechsels ausübt.

Wichtig ist die Beobachtung von FORKER u. Mitarb. (1951), daß normale und nierenlose Tiere intravenös zugeführtes Methionin innerhalb 6 Std. zu 70-85 % zu Sulfat oxydieren können, während das nach Entfernung der Leber unmöglich ist. Die Leber nimmt also eine zentrale Stellung im Methioninabbau ein.

2.2. Die Wirkung von Methionin auf den tierischen Organismus

Die Leber ist der große Umschlagplatz für Fette im Organismus; diese zu speichern ist aber nicht ihre Aufgabe.

Trotz einer hohen Umsatzrate für Triglyzeride enthält eine gesunde Leber nur ca. 1 % (FÖRSTER, 1972) - 3,9% (SIEDE, 1962) des Feuchtgewichts an Triglyzeriden; in Extremfällen kann dieser Anteil bis etwa 50 % des Feuchtgewichts ansteigen (FÖRSTER, 1972).

Eine Leberverfettung entsteht immer dann, wenn entweder zuviel Triglyzeride in der Leber synthetisiert oder wenn zuwenig Trägerproteine für den Abtransport gebildet werden.

Von BEST (1934) sind erstmals Substanzen beschrieben worden, die eine Leberverfettung verhüten. Die Eigenschaft dieser Stoffe bezeichnete er als lipotrope Wirkung. Man versteht darunter, nach BEST, eine Herabsetzung des Fettgehalts der Leber durch einen besseren Abtransport der Fette als Phosphatide.

Zur Erzeugung einer experimentellen Leberverfettung hat sich Tetrachlorkohlenstoff gut bewährt (HARTMANN und LAUSCHER, 1950; EGER, 1954; WERNER, 1960; HUHN, 1961). Dieser Stoff führt zu einer Hemmung der Synthese des Proteinanteils der Lipoproteine (FÖRSTER, 1972). Das Gift wird während der Vergiftung in den Mitochondrien angetroffen (POPPER und SCHAFFNER, 1961).

HARTMANN u. Mitarb. (1950, 1952, 1953, 1954) haben eine Reihe von Stoffen auf ihre lipotrope Wirkung untersucht. Ihr Prinzip der Beurteilung der untersuchten Verbindungen beruht darauf, zu messen, welchen Einfluß diese Substanzen auf die Normalisierung der durch CCl_4 erzeugten Leberfettstoffwechselstörungen haben. Sie untersuchten an Ratten und Hunden die Leber- und Blutphosphatide während und nach den Intoxikationen. Durch orale Gaben von CCl_4 wurden Leberveränderungen erzeugt. Der nach histologischen Be-

funden beurteilte Grad der Leberverfettung ging mit einem Anstieg der Neutralfette und dem Absinken der cholinhaltigen Plasmaphosphatide Lecithin und Sphingomyelin einher. Nach Aufhören der CCl_4 -Wirkung verschwanden die Leberverfettungen, die Neutralfette sanken und die Plasmaphosphatide stiegen wieder an. Durch die lipotropen Substanzen Cholin oder Methionin konnten die Verfettungen nicht verhindert werden. Jedoch wurde nach dem Aufhören der Giftwirkung der Abtransport der Neutralfette aus der Leber und die Erhöhung der Plasmaphosphatide durch diese Substanzen beschleunigt.

Aus REMYs (1950) Untersuchungen an Ratten ist ersichtlich, daß bei normalen Kontrolltieren durchschnittlich 3,9 % des Lebergewichts an Fett enthalten ist, nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen jedoch 9,2 %. Bei Verfütterung von zusätzlich 2,5 mg Methionin sank der Fettgehalt der Leber auf 8 %, bei 25 mg auf 6,6 % und bei einer Maximaldosis von 80 mg auf 6,7 %.

Versuche mit P^{32} zeigten, daß unter der Wirkung von Methionin mehr Phosphor für die Phosphatidsynthese verbraucht wird (HARTMANN u. Mitarb., 1952).

Charakteristisch für diese experimentellen Leberverfettungen sind die niedrigen Plasmaeiweißkonzentrationen (FÖRSTER, 1972).

Andere Autoren überprüften die lipotrope Wirkung von Stoffen an Ratten durch Futterversuche:

An cholin- und proteinarm ernährten Tieren wurde gezeigt, daß die fettigen Leberveränderungen durch Methionin nicht verändert werden konnten (SCHREIER, 1949; ECKSTEIN, 1951).

Bei cholinarmer Diät ohne Proteinmangel wurden bei Ratten Degenerationen und fettige Infiltrationen der Leber beobachtet, die

durch Zufuhr von Cholin verhindert werden konnten (POPPER und SCHAFFNER, 1961).

PROSKY und WANNEMACHER (1962) beobachteten nach Zugabe von Methionin zu einer Grunddiät eine Abnahme des Leberfetts und eine entsprechende Zunahme des Gesamtleberproteins. Der Einbau von S^{35} -markiertem Methionin in die Leber war dabei verringert.

Durch fettreiche Kost erzeugten PENDEL und WEINMANN (1953) in der Rattenleber eine diffuse Fettablagerung, die weder durch Methionin noch Cholin beeinflusbar war.

SCHMIDTKE-RUNAU (1954) schlußfolgert nach Versuchen an Ratten, daß die Wirkungen der lipotropen Substanzen auf einem Mehrdurchblutungseffekt beruhen.

EGER (1954, 1956a, 1956b, 1958) untersuchte Methionin und eine Reihe anderer Stoffe auf ihre Fähigkeit, Parenchymschäden (Nekrosen) der Leber zu verhüten und zu hemmen. Er bezeichnete solche Substanzen, die dazu in der Lage sind, als nekrotrope Substanzen. Der günstige Einfluß von Methionin wird als gesichert angesehen. Die toxische Nekrose durch Chloroformeinwirkungen wurde durch vorausgehende Methioningaben vermindert, konnte aber die Leberschädigung nicht verhindern.

Nach PENDEL und WEINMANN (1953) wurde eine durch Chloroformeinwirkung bedingte Leberverfettung günstig beeinflusst.

Die divergierenden Ergebnisse nach experimentellen Vergiftungen sieht EGER (1956) in dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Verabreichung des Methionin. Er unterscheidet deshalb zwischen einer

präventiven und einer kurativen Wirkung der Leberschutzstoffe. Methionin hat seiner Meinung nach nur eine präventive Wirkung. Aus seinen Versuchen geht hervor, daß die Methylgruppe des Methionin für die nekrotrope Wirkung ohne Bedeutung, ja eher belastend ist. Entscheidend für den nekrotropen Effekt ist wahrscheinlich die Sulfhydrylgruppe, die bei Methionin erst nach der Demethylierung wirksam werden kann. Diese Demethylierung und die Freisetzung der SH-Gruppe, die für die Schutzwirkung verantwortlich sein soll, kann von einer geschädigten Leber nicht oder nicht ausreichend bewerkstelligt werden (POPPER und SCHAFFNER, 1961). Substanzen mit labiler SH-Gruppe sind deshalb wirksamer als solche, deren SH-Gruppe gebunden ist. Vergiftet man die Tiere vor der Methionisierung, trifft das Methionin also auf eine geschädigte Leber, dann tritt keine Nekrosehemmung auf, eher noch eine Verstärkung (EGER, 1958).

REMY (1950) untersuchte die Wirkung des Methionin allein und mit Zucker auf den Glykogenansatz bei mit CCl_4 vergifteten Ratten und fand, daß Methionin allein keinen, mit Glucose dagegen den doppelten Ansatz gegenüber Tieren mit Zucker ohne Methionin zeigte. Dabei erwies sich die geringste Dosis (1,25 mg/100 g KG) als besonders wirksam.

GIERTZ (1955) beobachtete bei nüchternen Kaninchen eine hyperglykämische Wirkung äquieffektiver Noradrenalin- und Adrenalin-dosen, die durch Methyldonatoren, wie z. B. Methionin, verstärkt wurde. Die Verstärkung der Noradrenalinwirkung war größer als die des Adrenalin. Die blutzuckersteigernde Wirkung des Noradrenalin wird im Sinne einer Methylierung von Noradrenalin zu Adrenalin gedeutet (ENGELHARDT u. Mitarb., 1954). Bei der Adrenalinwirkung scheint eine Hemmung der Entmethylierung durch Methyldonatoren

nicht ausgeschlossen (GIERTZ, 1955). Synthese und Speicherung von Adrenalin erfolgt in spezifischen Granula der Mikrosomenfraktion des Nebennierenmarks. Der Abbau findet vorwiegend in der Leber statt (POPPER und SCHAFFNER, 1961).

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung von ASCHKENASY(1955), daß Methionin bei Ratten nach Entfernung der Nebennieren keinen hepatotropen Effekt mehr besitzt.

2.3. Die Wirkung von Methionin auf den menschlichen Organismus

Während die Tierversuche mehr oder weniger eindeutig waren, sind die Meinungen über die Wirksamkeit der lipotropen und nekrotropen Substanzen in der Behandlung der Lebererkrankungen beim Menschen sehr geteilt.

SCHREIER (1949) erwähnt aus der Literatur eine Reihe von Unglücksfällen, bei denen es zu Vergiftungen mit CCl_4 kam:

Nach versehentlicher Einnahme von 40 g CCl_4 konnte durch Methionin Heilung erzielt werden.

In einem anderen Falle trat nach 10,5 ml CCl_4 -Einnahme Genesung ohne Methionin ein.

In anderen Fällen starben nach Einatmen von CCl_4 -Dampf von acht Negern zwei trotz Methioninbehandlung.

MÜTING (1957) berichtet über einen günstigen Einfluß von Methionin auf Allylalkohol- und Barbituratvergiftungen.

Die lipotrope Wirkung des Methionin auf den Menschen prüften CAYER und CORNATZER (1950) nach. Sie bestimmten mittels

markiertem Phosphor den Phosphorlipidumsatz in der Leber, gemessen an der Menge des neugebildeten Phosphors im Plasma. Bei gesunden Versuchspersonen und Leberzirrhose-Patienten ohne Fettinfiltration ließ sich durch 10 g DL-Methionin der Phosphorlipidumsatz nicht steigern, während bei Zirrhose-Patienten mit Fettinfiltrationen schon nach einer einzigen hohen Methionindosis ein beträchtlicher Anstieg des Phosphorlipidumsatzes nachgewiesen werden konnte.

AIROU Mitarb. (1901) halten die erkrankte Leber für unfähig, das Phosphorlipidmolekül zu synthetisieren.

JANSEN (1956) konnte in der Behandlung bei mittleren bis schweren Leberverfettungen in einem Behandlungszeitraum von 9-12 Monaten keine Änderung der histologischen Leberbefunde durch die Therapie mit Methionin-, Cholin- und Lezithinpräparaten beobachten, auch die subjektiven Beschwerden bestanden unverändert fort.

In der Behandlung der Hepatitis epidemica untersuchte MOESCHLIN (1948) an 40 Patienten den therapeutischen Effekt von Methionin (5 g auf drei Mahlzeiten verteilt für ca. 12 Tage). Es ließ sich dabei weder auf die Dauer noch auf die Schwere des Krankheitsbildes irgend ein Effekt erkennen. Zu gleichen Ergebnissen kommen später SCHREIER (1949), BECKMANN (1950) und MÜTING (1957). Auch SIEDE (1962) erscheint es auf Grund seiner Erfahrungen als müßig, über die Frage des Für und Wider der Methionintherapie noch weiter zu diskutieren, sofern nicht die Ursachen des Leberschadens ein Cholin- oder Methioninmangel sind.

KUSCHINSKY und LÜLLMANN (1964) sehen in einer sog. Leberschutztherapie mit Methionin nur einen Sinn, wenn auf Grund mangelnder

Nahrungsaufnahme bzw. mangelnder Zusammensetzung der Diät ein Defizit an diesen Substanzen besteht. Ein echter Heileffekt, der über die reichliche Eiweißzufuhr hinausgeht, ist nicht nachweisbar.

Andere Autoren (KALK, 1953; RISSEL, 1962) halten die Therapie mit einer einzelnen Aminosäure für bedenklich und sprechen sich für ein Aminosäuregemisch aus.

GROS (1964) sieht die Methionintherapie zu Unrecht in den Hintergrund getreten und hält eine Verabreichung bei Leberkoma für berechtigt. PHEAR u. Mitarb. (1956) beobachteten jedoch eine Verschlechterung des Zustandes: Nach Verabreichung von 6 g Methionin i.v. an neun Patienten mit Lebererkrankungen, die präkomatöse Zustände zeigten, verschlechterte sich bei sieben Patienten der Zustand. Sie zeigten neurologische Erscheinungen, wie sie beim Leberkoma beobachtet werden.

2.4. Methioninhaushalt

Je nach der Untersuchungsmethode fanden bei gesunden Versuchspersonen im enteweißten Nüchternplasma KINSELL u. Mitarb. (1948) 0,22-1,48 mg% (Mittelwert $0,73 \pm 0,07$), MÜTING (1951) 0,8 mg%, SCHREIER (1949) 0,15 - 0,25 mg% und SARY und SZEKERKE (1957) 0,3-6γ/ml, bei Leberkrankheiten je nach der Schwere des Parenchymschadens SARY und SZEKERKE (1957) 10,5-11,2γ/ml, MÜTING (1952) 2-2,2 mg% und KINSELL u. Mitarb. (1948) 0,7-3,8 mg% freies Methionin.

Nach der Verabreichung von 1,5-2 g DL-Methionin i. v. wird das Methionin in einer vorhersehbaren Rate aus dem Plasma beseitigt

(KINSELL u. Mitarb., 1948). Der Methioninspiegel steigt dabei auf das Doppelte des Nüchternwertes an, zeigt bis 30 Min. post i. einen steilen Abfall, um dann aber langsamer sich neigend nach etwa 4 Std. den Ausgangswert zu erreichen (KINSELL u. Mitarb., 1949).

Bei den verschiedenen Leberkrankheiten ist diese Rate vermindert, der Retentionsspiegel entsprechend erhöht. Der Plasmaspiegel für L-Methionin zeigt dabei bis 30 Min. p.i. auch einen steilen Abfall, um dann aber langsam sich neigend nach drei Stunden etwa den doppelten Nüchternwert zu erreichen. Der Spiegel für D-Methionin sinkt im gleichen Zeitraum konstant (KINSELL u. Mitarb., 1948).

Die Methioninausscheidung im Urin beträgt bei Gesunden nach KINSELL u. Mitarb. (1948) 0,13 mg/h, nach MÜTING (1952) 160-600 mg/Tag, die bei Leberkranken 800-4400 mg/Tag erreichen kann.

Nach Injektionen von 2 g DL-Methionin erscheint im Harn Gesunder etwa 13 % wieder. Selbst bei Dosen von 10 g Methionin per os, über den Tag verteilt, fanden SCHREIER und SCHÖNSEE (1952) nie mehr als 500 mg im Urin wieder. Bei Leberkranken steigt sofort nach Einsetzen der Therapie mit täglich 2 g Methionin i.v. oder 10 g oral die tägliche Methioninausscheidung auf das Drei- bis Fünffache an (MÜTING, 1952). Bei 20 Patienten, von denen acht starben, ging i.v. zugeführtes Methionin fast völlig unabgebaut im Urin verloren. Eine solche Hypermethioninurie besteht besonders bei diffusen Leberparenchymschäden (DUNN u. Mitarb., 1950; KIRSNER u. Mitarb., 1950). Bei Nephrosen ist die Methioninausscheidung vermindert (MÜTING, 1952). Die Diurese unter pathologischen Bedingungen hat einen vermehrten Einfluß auf den Methionin-

gehalt des Urins (MÜTING, 1952).

Die Ausscheidung von L-Methionin ist bei gesunden Personen gering (KINSELL u. Mitarb., 1947), D-Methionin wird bis zu 35 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. SCHREIER (1949) zitiert aber Untersuchungen von ALBANESE (1944), der nach Verabreichung von D-Methionin keine nennenswerte vermehrte Ausscheidung des Gesamts im Urin feststellte und schlußfolgert daraus, daß beide Isomere gleichwertig verarbeitet werden.

Diese fast regelmäßig bei allen Leberschäden auftretende und gegenüber anderen Aminosäuren ausgeprägte Erhöhung des Methioninhalts in Serum und Urin veranlaßte SCHREIER und SCHÖNSEE (1952) zur Ausarbeitung einer Belastungsprobe mit Methionin.

Der Methioningehalt des Serumeiweißes gesunder Personen ändert sich durch i. v. oder orale Methioningaben nicht. Leberkranke lassen eine Verminderung im Methioningehalt der Blut- (1,6 %, normal 2,1 %) und Organproteine erkennen, dabei übertrifft die Abweichung die der anderen Aminosäuren bei weitem (MÜTING, 1954; TAREJEW u. Mitarb., 1967). Mit S^{35} -markiertem Methionin konnten KINSELL u. Mitarb. (1949) zeigen, daß nach i. v. Injektionen bei Leberkranken gegenüber gesunden Versuchspersonen Methionin deutlich verzögert in die Plasmaproteine eingebaut wird.

SCHREIER (1951) sieht in jedem einzelnen Aminosäurespiegel des Serums einen wohldefinierten Wert, der ähnlich gut oder eventuell noch straffer reguliert ist als z. B. der Blutzuckerspiegel. Er ist der Überzeugung, daß der Nüchternwert jeder einzelnen Aminosäure Ausdruck des spezifischen Momentbedarfs dieser Aminosäure ist.

Die gleiche Ansicht vertreten TAREJEW u. Mitarb. (1967).

2.5. Methioninnachweis

Wenn nur wenig Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht, sind für den Methioninnachweis die mikrobiologischen Methoden besonders geeignet.

Das am einfachsten durchführbare Verfahren, daß trotzdem, wie SCHREIER (1948) nachprüfte, sich durch große Spezifität auszeichnet, ist das kolorimetrische Verfahren von McCARTHY und SULLIVAN (1941). Sie beobachteten, daß Methionin mit Natriumnitroprussid im alkalischen Bereich eine gelbe Farbe gibt, die nach Ansäuern in Rot umschlägt. Sie verwendeten diese Reaktion bei der Untersuchung von Kaseinhydrolysaten. CSONKA und DENTON (1946) und HORN u. Mitarb. (1946) modifizierten diese Methode und untersuchten den Methioningehalt von Proteinen und Nahrungsmitteln. WHEELER und GYÖRGY (1948) untersuchten die Anwendbarkeit der kolorimetrischen Nitroprussidreaktion, wie sie von CSONKA und DENTON (1946) beschrieben wurde, zur Bestimmung des Methioningehalts im normalen Blut und Harn und fanden, daß der Gehalt zu gering ist, um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Von BENNET u. Mitarb. (1951) wird ein Verfahren angegeben, das besonders zur Bestimmung des Methioningehalts bei der Serum- oder Plasmaanalyse nach intravenöser Applikation dieses Stoffes geeignet ist.

2.6. Dosierung von Methionin.

Die ursprünglichste und häufigste Verwendung einer Dosis

von 1,5 g DL-Methionin bei der intravenösen Verabreichung an Menschen war darin begründet, daß die Löslichkeit des reinen DL-Methionin im Wasser bei Raumtemperatur wenig über 3 g/100 ml beträgt und die 50 ml-Spritze die größte war, mit der man noch handlich arbeiten konnte. Diese Dosierung war also willkürlich (KINSELL, 1948). Sie erwies sich aber nachträglich bei der Untersuchung über die Rolle des Methionin im Stoffwechsel als günstig (KINSELL, 1948; SCHREIER, 1951). Seither ist sie die am häufigsten gewählte Dosierung bei intravenöser Applikation (KALK, 1953).

HARTMANN und NICKEL (1954) untersuchten an Ratten die lipotrope Wirkung von Methionin in ihrer Dosisabhängigkeit und stellten fest, daß die kleinste Dosis am wirksamsten war. Diese auf den Menschen übertragene Dosierung von 1 g pro 20 kg Körpergewicht/Tag entspricht seither der am häufigsten gewählten Dosierung bei oraler Applikation. Die Maximaldosis wird mit 10 g/Tag angegeben, doch sollte sie 4-6 g/Tag nach Möglichkeit nicht übersteigen (MÜTING, 1957).

In zunehmendem Maße wird heute vor einer Überdosierung gewarnt. Es wird von Appetitminderung, Gewichtsverlust, Organveränderungen, vermehrter Ausscheidung von Aminosäuren im Harn und Änderungen der Leberenzymaktivitäten berichtet (HELLER und KRAUSE, 1951; KLAVIUS u. Mitarb., 1963). Eine Zusammenstellung dieser Beobachtungen ist in Food and Cosmetic Toxicology 4, 528 (1966) zu finden.

2.7. Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Leberdiagnostik.

Die Kenntnis der Zusammenhänge der komplizierten biologischen Redoxsysteme drängt zu einer bestimmten Ordnung in dem auf den

ersten Blick verwickelt erscheinenden Gefüge der Leberfunktionsleistungen. Man ist bestrebt, Störungen der erkannten Einzelfunktionen selektiv nachzuweisen, um aus einer möglichen Vielzahl solcher Einzelfunktionsstörungen Umfang und Richtung der zugrundeliegenden Leberparenchymschädigungen ermitteln zu können. Das Ergebnis dieser Bemühungen sind mehr oder weniger gezielte Funktionsproben (GITTER und HEILMEYER, 1961). Man versteht darunter im engeren Sinne solche Proben, bei denen die Leber künstlich vor eine Aufgabe gestellt wird, aus deren Bewältigung Schlüsse auf ihre Funktion gezogen werden können. (SCHÄFER, 1951).

Die Bewertung der Ergebnisse, gleich welcher Methode, kann nur sinnvoll bleiben, wenn die Genauigkeitsansprüche der Untersuchungsmethoden nicht über die durch grundsätzliche Faktoren bedingten Schwankungen hinausgehen.

Es versteht sich, daß ein Einblick in die Gesamtleistung der Leber als Summe vieler Partialfunktionen schwierig ist. Die den verschiedenen Funktionsleistungen eigentümliche Funktionsbreite bedingt zudem, daß durch die entsprechende Prüfung oft nur eine "pathologische Extremlage" (GITTER, 1961) erfaßt wird. Dazu kommt noch die einzigartige Regenerationsfähigkeit der Leber. Wenn z. B. 75 % der Leber entfernt wird, tritt beim Hund ein vollständiger Ersatz innerhalb acht Wochen und bei der Ratte in drei Wochen ein. Man kann Tieren mehrfach einzelne Lappen nacheinander extirpieren und schließlich eine Gesamtmenge entfernen, die im Einzelfall sogar die ursprüngliche Größe der Leber weit überschreitet (POPPER und SCHAFFNER, 1961).

Um einen pathologischen Ausfall von sog. Leberfunktionsproben oder anderen biochemischen Untersuchungsmethoden zu erhalten, müssen

ausgedehnte Parenchymschäden vorliegen (ROSENBERGER und GRÜNDER, 1970), meistens mehr als 50 % des Parenchyms funktionsuntüchtig sein (GERBER, 1964).

Untersuchungsmethoden, die im Blut, Harn oder Kot pathologisch veränderte Konzentrationen von bestimmten Substanzen nachweisen, liefern mehr oder weniger spezifische Symptome, die in vielen Fällen Aussagen über den Funktionswert der Leber bzw. der Gallenwege gestatten mögen, über den anatomischen Befund im Organ sagen sie oft wenig (SCHÄFER, 1951).

Zur Erkennung akuter Leberzellschäden auch begrenzten Ausmaßes dienen heute besonders die enzymatisch-diagnostischen Methoden.

Abgesehen von methodisch bedingten Schwankungen liegen die Normwerte ubiquitärer Enzyme beim Rind wie bei vielen anderen Tieren oft in einem ziemlich ausgedehnten physiologischen Streubereich (HUHN und LUPKE, 1962; GERBER, 1964).

Es ist grundsätzlich anzunehmen, daß die Zellstoffwechselenzyme erst bei einer Organschädigung mit Permeabilitätsstörungen oder bei einem Zelluntergang in den Blutstrom gelangen können; doch wird auch ein verminderter oder gehemmter Enzymabbau im Blut diskutiert. Welcher Zellschädigungsgrad hierfür notwendig ist, läßt sich schwer abschätzen. Der Anstieg der Transaminasen z. B. bei starker Muskelarbeit deutet auf eine Permeabilitätsänderung der Zellen hin (RITTER, 1967).

Bei der Beurteilung der Enzymwerte stellen sich heute noch in Folge verschiedener, im Einzelfall schwer überschaubarer Faktoren,

wie Zellenzym Austritt, Urinausscheidung, Hemmung oder Aktivierung, Enzymalter, pH-Abhängigkeit, Halbwertszeit (für Transaminasen z. B. 50-90 Std.), Proteinbindung, Vorkommen in vielen Organen, angeborene Bildungsdefekte u. a. Deutungsschwierigkeiten ein (RITTER, 1967).

Es wurden auch Versuche unternommen, aus dem regional unterschiedlichen Enzymprofil in den periportal und perizentralen Leberfeldern diagnostischen Nutzen zu ziehen (SCHMIDZ und SCHMIDT, 1963), doch fehlt auch hier die genügende Sicherheit, um diagnostische Schlussfolgerungen ziehen zu können (RITTER, 1967).

Für die klinische Erkennung und Unterscheidung der Leberkrankheiten des Rindes ergeben sich durch ihre uneinheitliche Ätiologie und das meist wenig kennzeichnende Symptombild, das häufige Fehlen nachweisbarer Funktionsstörungen sowie die je nach Krankheitsgrad und -stadium wechselnden morphologischen Veränderungen besondere Schwierigkeiten (ROSENBERGER und GRÜNDER, 1970).

Die Unzulänglichkeiten der klinischen Leberdiagnostik in der Veterinärmedizin war für viele Veranlassung, die in der Humanmedizin erarbeiteten Leberuntersuchungsmethoden auf ihre Brauchbarkeit in der Rinderklinik zu überprüfen. Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen sollen hier nur einige angeführt werden.

GRÜNDER (1964) untersuchte die Serumtransaminasebestimmungen und einige andere Leberuntersuchungsmethoden auf ihre diagnostische Verwertbarkeit bei Lebererkrankungen an über 200 Rindern mit inneren Erkrankungen: Es werden die Schmerz- und Schallperkussionen mit gleichzeitiger Bestimmung des Serumbilirubinspiegels, die

S-GOT-Aktivität und die BSP-Retention als brauchbar zur Erkennung von Lebererkrankungen bezeichnet. 70-80 % der akuten und 40-50 % der chronischen Leberschäden ließen sich so mit ausreichender Sicherheit erkennen.

HUHN und LUPKE (1962) ermittelten bei mit Tetrachlorkohlenstoff intoxiierten Rindern folgende signifikante, diagnostisch brauchbare Ergebnisse: Erhöhung der BSP-Retention im Blutserum, Anstieg der Fermentaktivität von LDH und der Serumtransaminasen GOT und GPT, Verringerung des Prothrombinindex und der Anstieg des Serumbilirubinspiegels. Für die Praxisbedingungen empfehlen sie besonders den BSP-Test.

BERGER (1956) beobachtete jedoch schon nach zwei Tagen Hungern erhöhte Bilirubinwerte im Serum. HEIDRICH u. Mitarb. (1962) halten den Gehalt der Rinderleber an GPT für zu gering, da nur bei schweren Leberschäden größere Mengen im Blutserum anzutreffen sind.

ROSSOW u. Mitarb. (1965) untersuchten das Verhalten einiger Leberfunktionsproben (Serumbilirubin, S-GOT und BSP-Test) bei 119 Rindern mit verschiedenen Erkrankungen und verglichen die Ergebnisse mit denen der histologischen Untersuchungen von Lebergewebsproben: Mit zunehmender Schwere der Leberschädigung gewinnt die Serumbilirubinbestimmung, der BSP-Test und die S-GOT-Bestimmung diagnostische Aussagekraft. Starke Leberschäden können mit den angeführten Methoden relativ sicher diagnostiziert werden. Die mittelgradigen Leberaffektionen sind funktionell nur zu etwa 60 % zu erfassen. Geringgradige Leberveränderungen bewirken relativ selten einen eindeutigen pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben. Wegen ihrer Geringfügigkeit sind sie klinisch bedeutungslos.

3. Eigene Untersuchungen

Die eigenen Untersuchungen hatten zum Ziel, die Wirksamkeit von Methionin an mit Tetrachlorkohlenstoff vorbehandelten Rindern und einwandfrei leberkranken Rindern zu prüfen. Als vergleichende Kontrolle der Leberfunktion diente der Bromsulphalein (BSP)-Test. Die Bestimmung des Methioninspiegels im Blut vor der Applikation und die Eliminierung dieses Stoffes post i. sollten Aufschluß über den spezifischen Momentbedarf des Organismus an dieser Säure und den Nutzen der durchgeführten Behandlung geben.

3.1. Material

Im Rahmen der Aufgabenstellung wurden 36 Rinder der schwarzbunten Rasse untersucht. 31 Rinder davon waren in der 2. bis 5. Melkperiode stehende, vor Versuchsbeginn klinisch gesunde Tiere, drei waren wegen zu geringer Leistung zum Schlachten bestimmt und zu Versuchszwecken abgestellt. Bei 2 Versuchstieren waren schwere Leberstörungen nach einer Sectio caesarea festgestellt worden.

Ein physiologischer Status, wie ihn Frischmelken oder Trächtigkeit darstellen, wurde bei der Untersuchung nicht berücksichtigt. Jedoch wurden über 6 Monate tragende Tiere nicht mehr verwendet.

3.2. Methode

3.2.1. Tetrachlorkohlenstoffvorbehandlung

Die Applikation von CCl_4 erfolgte zur Erzeugung eines vergleichbaren Leberschadens im verwendeten Tiermaterial und der

Prüfung des Methionin auf seine Wirksamkeit bei dieser Art der Leberschädigung. Als Dosis waren nach den Untersuchungen von WERNER (1960) und HUHNS (1961) 12,5 ml geeignet, beim Rind innerhalb von 2 bis 3 Tagen einen vorübergehenden, mittel- bis hochgradigen Leberschaden zu erzeugen, ohne daß dabei ein irreparabler Schaden entsteht. Die Tiere erhielten dazu am ersten Tage 5 ml, nach 40 Std. weitere 7,5 ml CCl_4 mit der Nasenschlundsonde verabreicht.

3.2.2. Leberkontrolle durch BSP.

Vor und nach der CCl_4 -Behandlung erfolgte die Bestimmung der BSP -Retention in der von WERNER (1960) durchgeführten Weise und kann dort nachgelesen werden.

3.2.3. Technik der Infusion und Blutentnahme

Eine Vena jugularis wurde mit einer Aderlasshohlnadel punktiert, ein PVC-Katheter durch das Lumen der Nadel in die Vene eingeführt, die Nadel zurückgezogen und der Katheter mit einer Kocherklemme an der Haut befestigt. In den Katheter wurden, wie nach jeder Blutentnahme, 1-2 ml einer 1 %igen Liquimin (5000 Roche)-Lösung injiziert und die Öffnung mit einem Mandrin verschlossen. Danach wurde die andere V. jugularis mit einer gewöhnlichen Blutentnahmekanüle punktiert und ca. 10 ml Blut in einem Spitzröhrchen für den BSP-Test entnommen. Dann erfolgte die gemeinsame Infusion von Methionin und BSP. Die Infusionsdauer betrug je nach Flüssigkeitsmenge 3-5 Min. Nach Infusionsende wurde die Nadel wieder entfernt. Die Blutproben wurden nach Verwerfen des

ersten Blutes aus dem verbliebenen Katheter entnommen.

Für die Bestimmung der Methioninretentionen bzw. Eliminierungen wurden je Probe etwa 10 ml Blut in ein Heparin enthaltendes Röhrchen entnommen, anschließend bei 3000 U/Min. 10 Min. lang zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde in zur Eiweißfällung vorbereitete Röhrchen abpipettiert.

3.2.4. Methioninbestimmung

Die Bestimmung des Methioningehalts im Plasma erfolgte auf der Grundlage der von McCARTY und SULLIVAN (1941) entwickelten und von BENNET u. Mitarb. (1951) modifizierten kolorimetrischen Bestimmung:

3 ml Plasma wurden mit 3 ml 0,4 %iger Essigsäure versetzt und durch 5 Min. Erwärmen in einem siedenden Wasserbad die Proteine gefällt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde 1 ml destilliertes Wasser zugegeben. Das mit einem Stöpsel verschlossene Röhrchen wurde kräftig geschüttelt, um die Proteinmassen zu lockern; gegebenenfalls mußte mit einem Glasstab umgerührt werden. Danach wurde bei 3000 U/Min. 8-10 Min. zentrifugiert. 4 ml der trüben Flüssigkeit wurden mit 3 ml einer 15 %igen Trichloressigsäure versetzt, gemischt, nochmals erwärmt, zentrifugiert und das Filtrat solange durch einen Selecta-Filter Nr. 602 h gegossen, bis es klar war. Für die folgende Bestimmung wurden 5 ml benötigt.

Bestimmung:

5 ml der Lösung wurden mit 2 ml einer 5n NaOH und nach dem Umschütteln mit 1 ml frischbereiteter 1 %iger Natriumnitroprussidlösung versetzt und genau 10 Min. stehengelassen. Dann wurden 2,5 ml

85 %iger Orthophosphorsäure zugegeben, umgeschüttelt und sofort nach Entweichen der Luftbläschen die Extinktion bei 515 nm gegen Wasser gemessen. Vom abgelesenen Wert wurde die Extinktion eines Blindansatzes abgezogen, in dem die Probe durch 0,03n HCl ersetzt wurde.

Zur Auswertung wurde auf gleiche Weise mit 0,1 - 1,0ml Standardlösung eine Eichkurve aufgestellt.

Herstellung der Standardlösung: Lösung von 100,0mg DL-Methionin in 5ml 6n HCl und Ergänzung mit Wasser auf 100 ml; 1 ml enthält 1,0mg Methionin.

3.2.5. Anfertigung einer Eichkurve

Die zur Erstellung der Eichkurve nötige Standardlösung wurde wie unter 3.2.4. beschrieben und hergestellt. Mit 0,1 ml - 1,0 ml Standardlösung ad 5 ml Aqua destil. wurden je Verdünnung 3 Lösungen hergestellt, die in Küvetten mit einer Schichtdicke von 2 cm gegen Wasser gemessen die in Tab. 1 dargestellten Werte ergaben.

Tab. 1 Extinktionen verschiedener Methioninkonzentrationen, die aus einer Standardlösung hergestellt wurden.

Met (mg)	1. Probe	2. Probe	3. Probe	$\bar{x}$	E
0,1	0,228	0,222	0,234	0,228	0,074
0,2	0,269	0,299	0,277	0,282	0,128
0,3	0,338	0,358	0,367	0,354	0,200
0,4	0,425	0,445	0,435	0,435	0,281
0,5	0,500	0,472	0,481	0,484	0,330
0,6	0,534	0,542	0,558	0,545	0,391
0,7	0,623	0,615	0,650	0,629	0,475
0,8	0,660	0,685	0,695	0,680	0,526
0,9	0,752	0,791	0,757	0,767	0,613
1,0	0,810	0,831	0,801	0,814	0,660
B	0,152	0,153	0,157	0,154	

Erklärung der Symbole: Met = Methionin; B = Blindwert, in dem die Probe durch 0,03 HCl ersetzt wurde; $\bar{x}$ = Mittelwert, $E = \bar{x} - B$

Die Extinktionswerte E der Tab. 1 ergeben eine vom Nullpunkt aufsteigende Gerade (Abb.1)

Eichkurve

Ablesung : Zeissphotometer PMQ II
515 m μ
2 cm Schichtdicke
Endvolumen 10 ml

Extinktion

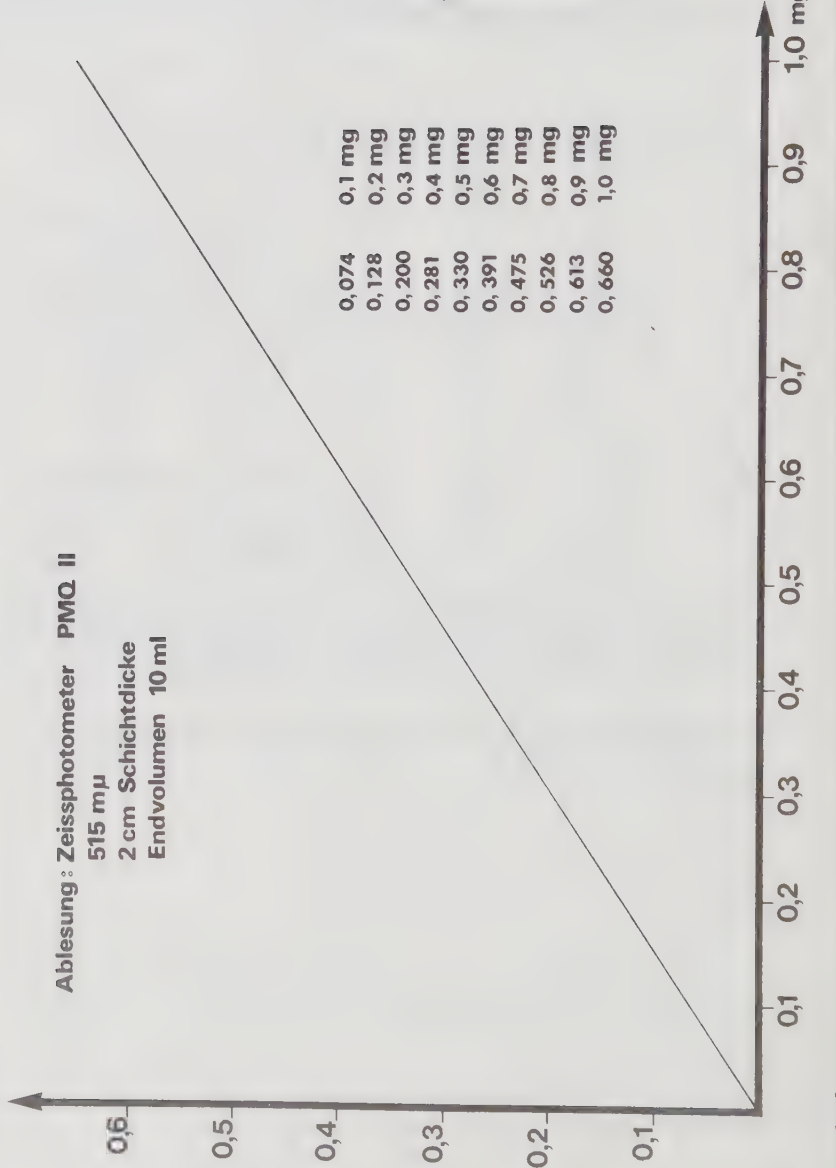


Abb. 1

3.3. Untersuchungsergebnisse

3.3.1. Voruntersuchungen

3.3.1.1. Bestimmung des Serummethioningehalts bei gesunden, unbehandelten Rindern

Als erstes wurde geprüft, ob mit der Bestimmungsmethode von SULLIVAN und Mitarb. der Methioningehalt im Plasma klinisch gesunder und unbehandelter Rinder ermittelt werden kann.

Tab. 2:

Extinktionen 10 verschiedener Proben bei der Bestimmung des Methioningehalts im Plasma klinisch gesunder, nicht behandelter Rinder.

Nr.	1	2	3	4	5	6
E_1	0,147	0,142	0,149	0,144	0,149	0,143
E	0,001	-	0,003	-	0,003	-
Nr.	7	8	9	10	B	
E_1	0,147	0,149	0,150	0,146	0,146	
E	0,001	0,003	0,004	-		

Erklärung der Symbole: E_1 = gemessene Extinktionen, B = Blindwert,
 $E = E_1 - B$

Die in Tab. 2 aufgeführten Werte zeigen, daß der Methioningehalt im Serum klinisch gesunder, nicht behandelter Rinder zu gering ist, um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu liefern.

3.3.1.2. Bestimmung von Retentions- bzw. Eliminierungsraten von i. v. verabreichtem Methionin bei klinisch gesunden Rindern

Durch die folgenden Untersuchungen sollten für die Blutentnahmen der günstigste Zeitpunkt ermittelt und die entsprechenden Retentions- bzw. Eliminierungsraten bestimmt werden. Die ersten Blutentnahmen erfolgten 5 Min. nach Infusionsende, die weiteren jeweils im Abstand von einer Stunde. Dabei ergaben sich die in Tab. 3 verzeichneten Werte.

Tab. 3 Methioninkonzentrationen im Serum gesunder Rinder nach einer Dosis von 2g DL Methionin/50 kg i. v.

Probe nach	5'	1h	2h	3h	4h	5h
Versuchst. Nr.	Extinktion ⁺					
1a	0,268	0,034	0,016	0,013	0,015	0,000
1b	0,278	0,047	0,024	0,014	0,012	0,001
arith. Mittelw.	0,273	0,041	0,020	0,014	0,014	0,000
Met. Konzentration mg/ml	0,425	0,062	0,030	0,020	0,019	-

+ vom gemessenen Extinktionswert ist ein Blindwert von 0,150 abgezogen.

Aus der Tabelle geht hervor, daß der größte Teil des Methionin nach einer Stunde, der Rest nach 4 - 5 Stunden, aus dem Blut eliminiert worden ist.

In einer weiteren Untersuchung wurde die Methionineliminierung innerhalb der ersten Stunde nach Infusionsende an 5 Rindern untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt und in Abb. 2 dargestellt.

Tab. 4 Methioninkonzentrationen in Rinderseren nach einer Dosis von 2 g DL Methionin/50 kg i. v.

Probe n. Min.	5'	15'	25'	35'	45'	60'
Versuchst. Nr.	Extinktionen ^x					
2a	0,128	0,080	0,049	0,039	0,028	0,028
2b	0,198	0,130	0,088	0,069	0,057	0,042
2c	0,198	0,092	0,075	0,064	0,051	0,031
2d	0,172	0,113	0,069	0,036	0,026	0,024
2e	0,170	0,108	0,052	0,046	0,036	0,030
arith. Mittelw.	0,173	0,105	0,067	0,051	0,040	0,031
Meth. Konzent. mg/ml	0,265	0,165	0,102	0,076	0,060	0,047

^x von den Werten ist ein Blindwert von 0,146 abgezogen.

Der Kurvenverlauf der Abb. 2 zeigt einen starken Abfall bis zum 25 Min.-Wert, um dann langsamer sich neigend nach 1 Std. den Mittelwert von 0,031 zu erreichen.

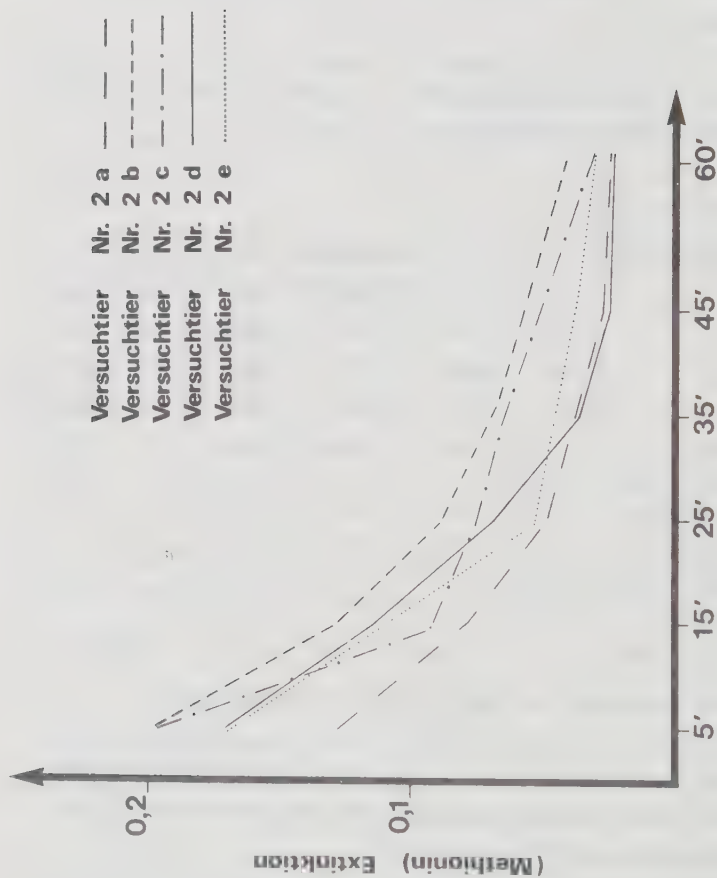


Abb. 2

Ein dritter Versuch galt der Ermittlung der maximalen Methioninkonzentration und den Eliminierungsraten bis 5 Min. nach Infusionsende. Die Entnahme der Proben erfolgte in der Weise, daß sofort nach Infusionsende die andere V. jugularis punktiert wurde und die Nadel während des Untersuchungszeitraums in der Vene verblieb. Das ständig ausfließende Blut wurde nur für die einzelnen Proben aufgefangen. In Tab. 5 und Abb. 3 sind die Ergebnisse der Untersuchungen zusammengefaßt und dargestellt.

Tab. 5 Methioninkonzentrationen in Rinderseren nach einer Dosis von 2 g DL Methionin/50kg i.v.

Proben n. Sek.	30"	90"	150"	210'	300"
Versuchst. Nr.	Extinktion ⁺				
3a	0,420	0,352	0,310	0,256	0,174
3b	0,409	0,340	0,292	0,250	0,181
arith. Mittelw.	0,414	0,346	0,298	0,253	0,174
Meth. Konzent. mg/ml	0,625	0,522	0,450	0,380	0,260

+ Vom gemessenen Extinktionswert ist ein Blindwert von 0,140 abgezogen.

Der Kurvenverlauf in Abb. 3 zeigt einen steilen, fast parallel verlaufenden Abfall der Methioninkonzentration im Blut zum 5 Min.-Wert.

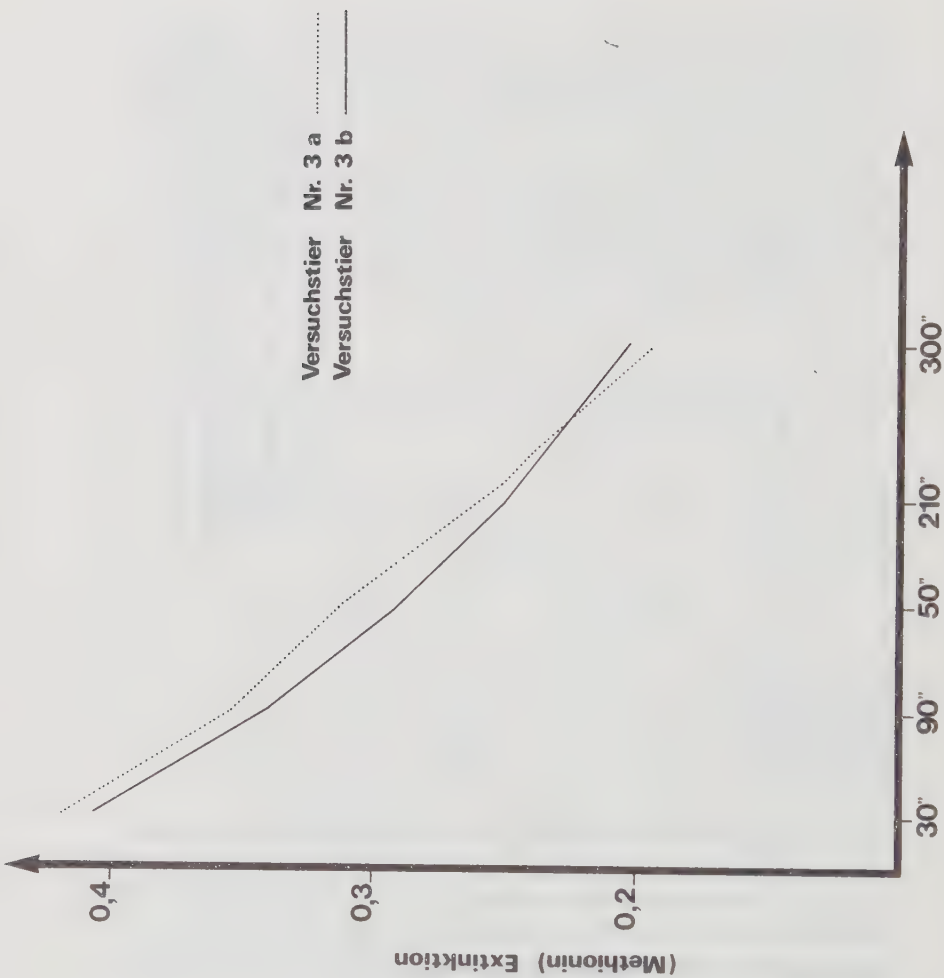


Abb. 3

Nach SCHEUNERT und TRAUTMANN (1957) beträgt die Gesamtblutmenge eines weiblichen Rindes etwa 8, 11 ml/100g Körpergewicht, davon sind 40 % feste Bestandteile. Demzufolge ergibt sich, bei einem durchschnittlichen Gewicht von 500 kg abzüglich der festen Bestandteile, eine Gesamtfüssigkeitsmenge von 24.300 ml. Dosierte man das Methionin in einer Menge von 2g/50kg Körpergewicht, so kommt auf die Gesamtfüssigkeitsmenge des Blutes ein Methioninanteil von 20.000 mg. Das entspricht einem Methioningehalt von 0, 823 mg/ml Serum. Dieser Konzentration entspricht nach der Eichkurve (Abb. 1) eine Extinktion von ca. 0, 550. Der Wert von 0, 414 (Tab. 5) der 30" Probe nach Infusionsende erklärt sich aus den hohen Eliminierungsraten während der Infusionsdauer.

Setzt man die rechnerisch ermittelte maximale Methioninkonzentration von 0, 823 mg/ml Serum oder die entsprechende auf der Eichkurve abgelesene Extinktion von 0, 550 = 100 %, so ergeben sich für die Durchschnittswerte der 5 bis 60 Min. -Postinjektionsproben die in Tab. 6 angegebenen Retentionswerte.

Tab.: 6

Durchschnittliche Methioninretentionen bei gesunden Rindern nach einer Gabe von 2g DL Methionin i. v. /50 kg KG

Zeit	5'	15'	25'	35'	45'	60'
Retention: (%) s	31,5 ± 5,3	19,1 ± 3,1	12,2 ± 2,2	9,3 ± 1,7	7,3 ± 1,3	5,2 ± 0,9

Die Standardabweichung s wurde nach der Formel $s = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2 - \bar{x} \cdot \sum x}{n - 1}}$ ermittelt.

Vergleicht man die Tabellen 3, 4 und 5 und die zugehörigen Abbildungen 2 und 3 miteinander, so kommt man zu dem Schluß, daß die 5 bis 60 Min. -Postinjektionsperiode im Hinblick auf Bestimmung von Retentionsraten bei klinisch leberkranken Rindern am charakteristischsten zu sein scheint, da nach den Beobachtungen von KINSELL und Mitarb. (1947) Menschen mit Lebererkrankungen Retentionsveränderungen in diesem Bereich zeigten.

3.3.1.3. Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Methionin

Je zwei Rinder erhielten die halbe und die fünffache Menge Methionin unter gleichen Bedingungen, wie die Tiere der im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Versuchsreihen. Die so erhaltenen Werte sind in Tab. 7 und Abb. 4 zusammengefaßt und dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß bei der Dosierung von 1 g/50 kg KG die Serumwerte der einzelnen Periode gegenüber der doppelten Dosis niedriger liegen, der Ausgangswert wird etwa 2 Std. früher erreicht. Bei einer Dosierung von 10 g DL-Methionin/50 kg KG wird der Methioninspiegel der 5 Min. -Postinjektionsperiode der 2 g/50 kg KG-Dosis erst nach mehr als 2 Std. p. i., der Nullpunkt nach 4 - 5 Std. Verzögerung erreicht.

Tab. 7 Methioninkonzentrationen im Rinderserum bei unterschiedlicher Dosierung

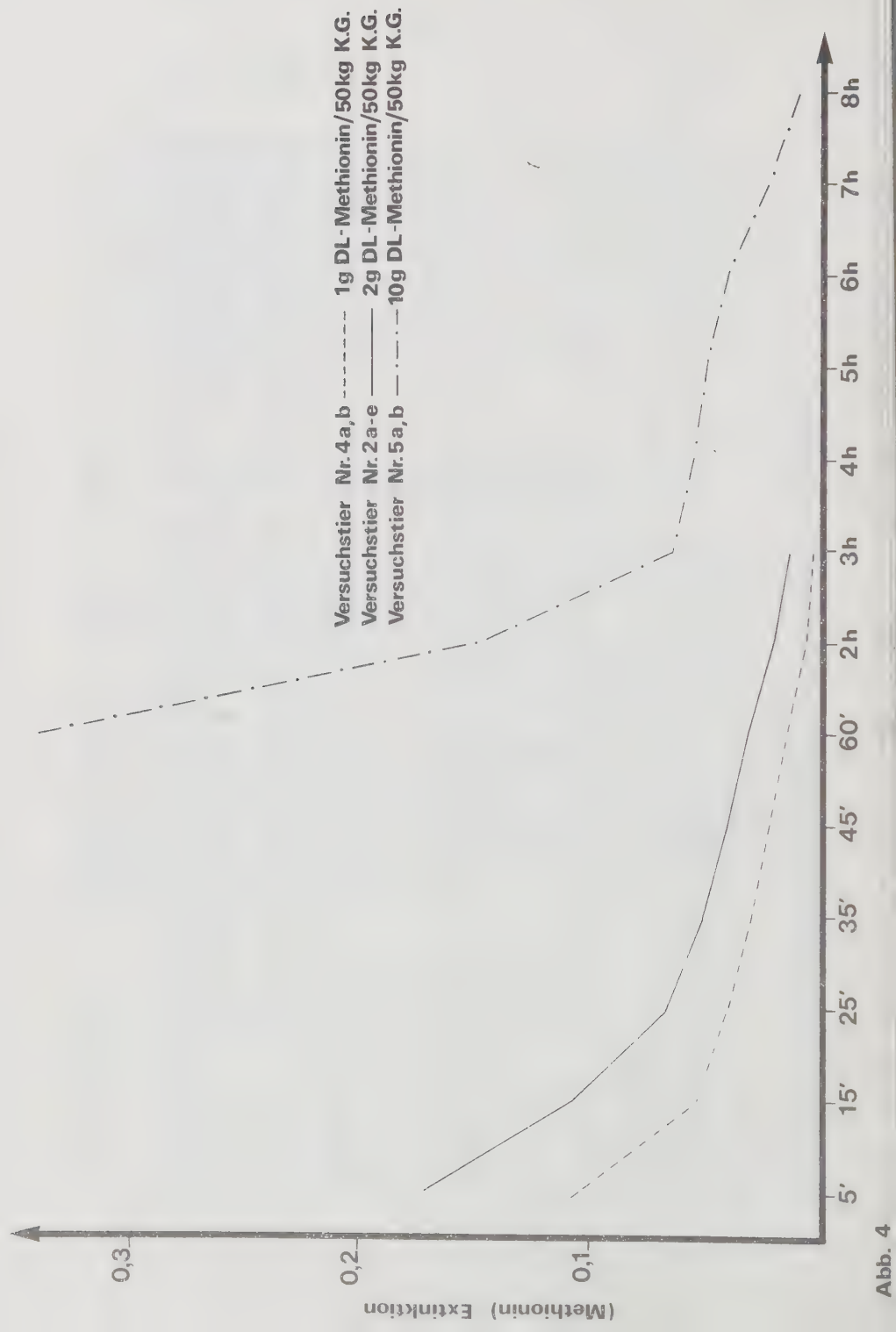
1 g / 50 kg

Probe nach	5'	15'	25'	35'	45'	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h
Versuchstier	Extinktionen ⁺												
Nr. 4 a	0,110	0,057	0,042	0,031	0,027	0,018	0,009	0,004	0,001	-	-	-	-
4 b	0,102	0,049	0,038	0,029	0,025	0,012	0,005	0,004	-	-	-	-	-
----- $\bar{x}$	0,106	0,053	0,040	0,030	0,026	0,015	0,007	0,004	-	-	-	-	-
mg/ml Serum	0,160	0,075	0,060	0,045	0,035	0,026	0,010	0,01	-	-	-	-	-

10 g / 50 kg

Versuchstier	Extinktionen ⁺												
Nr. 5 a	1,004	0,804	0,646	0,490	0,429	0,341	0,149	0,065	0,057	0,049	0,021	0,013	0,004
5 b	0,989	0,871	0,655	0,495	0,436	0,359	0,153	0,065	0,054	0,050	0,021	0,011	0,002
----- $\bar{x}$	0,997	0,811	0,651	0,493	0,440	0,346	0,149	0,065	0,056	0,050	0,021	0,012	0,003
mg/ml Serum	0,510	0,221	0,977	0,743	0,665	0,525	0,225	0,100	0,085	0,075	0,032	0,026	0,01

⁺ von den gemessenen Extinktionswerten ist ein Blindwert von 0,134 abgezogen.



Vergleicht man die Quotienten aus Methionin-Konzentration und -Dosierung der einzelnen Postinjektionsperioden miteinander (Tab. 8), so fällt auf, daß bei den niedrigen Dosierungen die Quotienten aller Injektionsperioden etwa gleich sind, während bei der hohen Dosierung (10 g/50 kg) nur der 5 Min.-Wert etwa gleich ist, die übrigen aber gegenüber den niedrigen Dosierungen unproportional hoch ausfallen.

Tab. 8 Quotienten aus Methioninkonzentration und -Dosis verschiedener Dosierungen und Post-Injektionsperioden

Zeit	Konzentr.: Dosis (Tab. 4) (1g/50kg)	Konzentr.: Dosis (Tab. 6) (2g/50kg)	Konzentr.: Dosis (Tab. 7) (10g/50kg)
5'	0,160	0,133	0,151
15'	0,075	0,078	0,122
25'	0,060	0,051	0,098
35'	0,045	0,038	0,074
45'	0,035	0,030	0,067
60'	0,026	0,021	0,053

3.3.1.4. BSP-Retention bei mit CCl_4 vorbehandelten Rindern

Zur Überprüfung der von WERNER (1960) und HUHNN (1961) beschriebenen Intoxikation zur Erzeugung eines Leberschadens wurden drei Rinder in der wie unter 3.2.1. beschriebenen Weise mit CCl_4 behandelt. Für die BSP-Retention ergaben sich die in Tab. 9 zusammengestellten Werte und die in Abb. 5 dargestellten Kurvenbilder. Daraus ist ersichtlich, daß eine Gesamtdosis von 12,5 ml CCl_4 , verabreicht im Abstand von zwei Tagen, geeignet ist, eine mittel- bis hochgradige Leberschädigung zu erzeugen. Die Tiere zeigten dabei mit zunehmender CCl_4 -Wirkung, die in dem Anstieg der BSP-Retention zum Ausdruck kommt, eine der Schwere der Erkrankung entsprechende Appetitminderung, die mit dem Erreichen der maximalen BSP-Retention am vierten bis fünften Versuchstage in eine völlige Futterverweigerung überging. In den folgenden drei bis vier Tagen erfolgte eine schnelle Genesung der Tiere. Am achten Versuchstage zeigten die Tiere einen fast normalen Appetit.

Tabelle 9

Versuchstier Nr. 6 a, 5 Jahre, 600kg KG, 6 Monate trächtig

Versuchstag	1.	3.	4.	5.	6.	8.
Behandlung:						
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-	-
BSP (ml)	24	24	24	24	24	24
Retention % (25 Min)	0,7	9,8	43,0	75,0	55,0	9,0

Versuchstier Nr. 6 b, 4 Jahre, 500 kg KG

Behandlung:						
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-	-
BSP (ml)	20	20	20	20	20	20
Retention % (25 Min)	1,2	1,6	43,6	29,0	12,3	6,2

Versuchstier Nr. 6c, 7 Jahre, 660kg KG

Behandlung:						
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-	-
BSP (ml)	25	25	25	25	25	25
Retention % (25 Min)	0,8	4,0	61,4	80,0	60,5	15,5

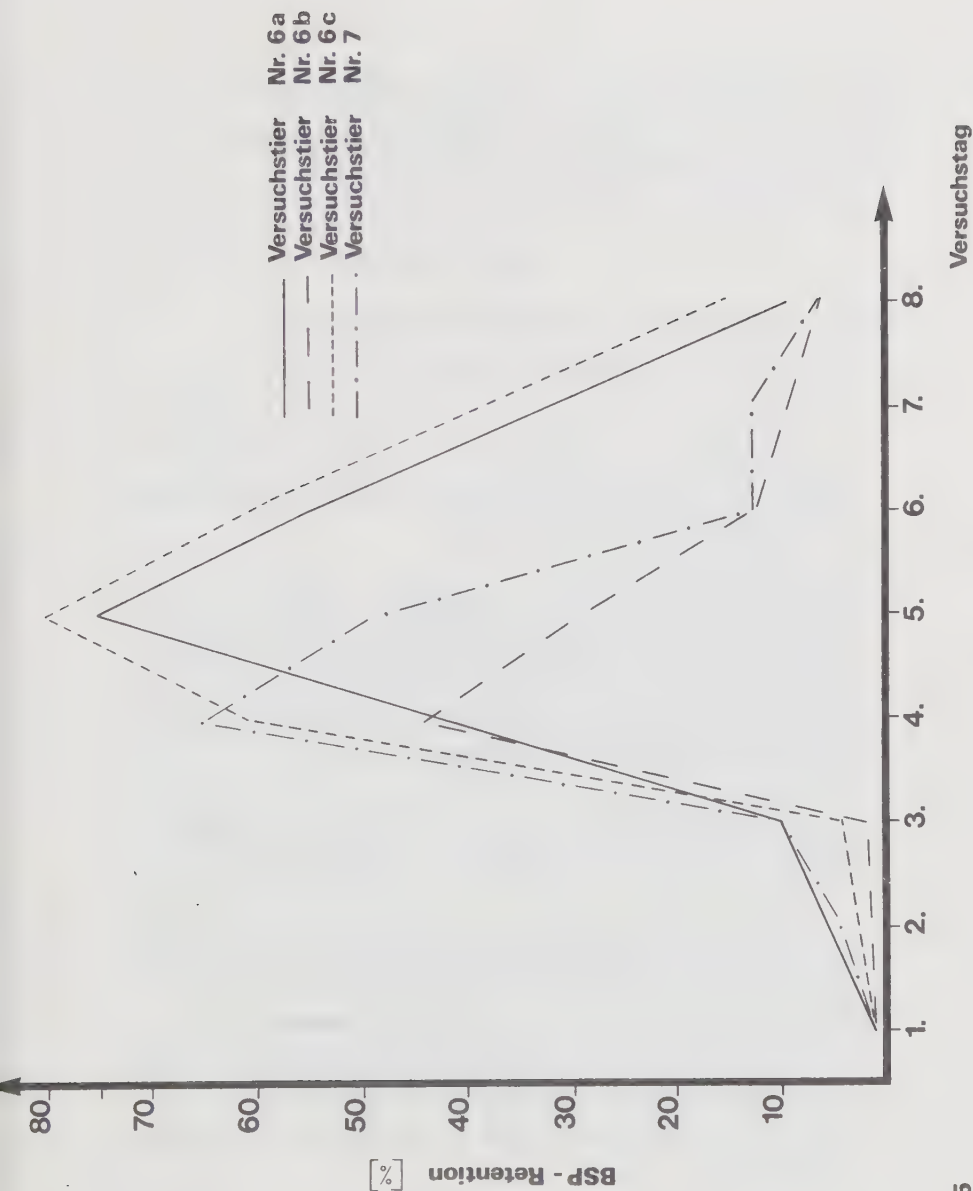


Abb. 5

Das abweichende Verhalten der BSP-Retention bei Versuchstier Nr. 7 am sechsten und siebenten Versuchstag (Abb. 5) wird im folgenden Abschnitt 3.3.2.1. erklärt.

3.3.1.5. Zusammenfassung der Vorversuchsergebnisse

- a 1 Bestimmungen der Methioninkonzentration im normalen Rinderserum sind auf Grund zu geringer Konzentrationen mit der von BENNET und Mitarb. (1951) modifizierten Methode der von McCARTHY und SULLIVAN (1941) ausgearbeiteten Natrium-nitroprussid-Reaktion nicht möglich.
- a 2 Nach Verabreichung von 2g DL-Methionin i. v. /50kg KG kann im Plasma mit der Natriumnitroprussidreaktion dieser Stoff vier bis fünf Std., bei der halben Dosis (1g/50kg KG) etwa zwei Stunden weniger, bei einer fünffachen Dosis (10g 50kg KG) etwa vier bis fünf Stunden länger nachgewiesen werden.
- a 3 Für Bestimmungen von Retentions- bzw. Eliminierungsraten bietet sich der Zeitraum von 5 Min. bis 1 Stunde p.i. an.
- b Mit einer zweimaligen, oral verabreichten Gesamtdosis von 12,5 ml (0,02-0,035 ml/kg KG) Tetrachlorkohlenstoff wird ein vorübergehender, mittel- bis hochgradiger Leberschaden erzeugt, der am vierten bis fünften Tag seinen Höhepunkt erreicht und in weiteren drei bis vier Tagen wieder abklingt. Von den klinischen Symptomen erwies sich die Beurteilung des Appetites als brauchbar.

3.3.2. Hauptversuche

3.3.2.1. CCl_4 -Intoxikation und Methioninbehandlung

Auf Grund der unter 3.3.1.4. beschriebenen Verhalten der Rinder nach CCl_4 -Intoxikation wurde der Zeitraum dieser Versuchsreihe auf acht bis neun Tage festgelegt.

Versuchstier Nr. 7 (Tab. 10, Abb. 5) 7 Jahre, 650 kg KG, erhielt am ersten 5 ml, am dritten Versuchstage 7,5 ml CCl_4 . Die BSP-Retention erreichte am vierten Tag mit 65% ihren Höhepunkt, betrug am fünften Tage 48 % und sank am sechsten Tage auf 12,9 % abgesunken. In dieser Rekonvaleszenzphase erhielt das Tier erneut 5 ml CCl_4 und 25 g DL-Methionin i.v.. Am nächsten Tag betrug die BSP-Retention 12,8 % und war am folgenden Tag weiter auf 6,2 % abgesunken. Die Methioninretentionen zeigten gegenüber den gesunden Versuchstieren (Tab. 6) keine Veränderungen.

Dieser nur geringfügig veränderte, dann weiter absinkende BSP-Wert nach CCl_4 -Intoxikation mit gleichzeitiger Methionininfusion ließ den Schluß zu, daß Methionin sich günstig auf die durch CCl_4 -Einwirkung hervorgerufenen Leberstoffwechselstörungen auswirkt.

Tab. 10

Versuchstier Nr. 7, 7 Jahre, 650kg KG

Versuchstag:	1.	3.	4.	5.	6.
Behandlung:					
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	5
BSP (ml)	25	25	25	25	25
Retention %(25 Min)	1,3	9,7	65,0	48,0	12,9
Methionin (g)	-	-	-	-	26
- Retention				E	K R
nach 5'				0,160	0,245 29,1
15'				0,116	0,162 21,2
25'				0,071	0,120 13,3
35'				0,050	0,077 9,1
45'				0,034	0,054 7,3
60'				0,028	0,047 5,1

Die BSP-Retention betrug am 7. Versuchstag 12,8 %, am 8. Versuchstag 6,2 %.

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin/ml Serum

R = Methionin-Retention (%)

In Anbetracht der eben geschilderten Beobachtungen bei CCl_4 -Intoxikation mit Methioninapplikation erhielten sieben Rinder mit der zweiten CCl_4 -Gabe am dritten und 3-4 weiteren Versuchstagen 2g DL-Methionin/50kg KG i.v. verabreicht.

Versuchstier Nr. 8 a (Tab. 11, Abb. 6) 9 Jahre, 680 kg, war wegen zu geringer Milchleistung zur Verwertung bestimmt.

Am dritten Versuchstag zeigte das Tier leichte Freßunlust, die BSP-Retention betrug 6,3 %. Am vierten Versuchstag verweigerte das Rind jegliches Futter, der BSP-Spiegel betrug nach 25 Min. ca. 95 %, nach 60 Min. lag er bei ca. 90 %, die Leberregion war druckempfindlich. Am 5. Versuchstag betrug der BSP-Gehalt vom Vortage (24 Std.) noch 28 %, die Schleimhäute waren stark ikterisch, die Leberregion bei Perkussion schmerzhaft. Die Haut fühlte sich kalt an. Zur Stärkung des Kreislaufs wurden 12ml Effortil verabreicht.

Am 6. Versuchstage hatte sich der Allgemeinzustand gegenüber dem Vortage wesentlich gebessert. Das Tier zeigte geringen Appetit, der BSP-Test war gegenüber dem Vortag unverändert. Am 7. Tage erfolgte, wie bei allen Tieren dieser Versuchsreihe, keine Behandlung. Am 8. Versuchstage hatte sich der Appetit weiter gebessert, die BSP-Retention betrug 48,8 %.

Die Serummethioninwerte waren nach der ersten Infusion (3. Versuchstag) stark vermindert. Nach der 2. Infusion (4. Versuchstag) waren sie stark über normal erhöht, um in den folgenden Tagen nach weiteren drei Infusionen langsam abfallend sich der Norm zu nähern.

Tabelle 11

Versuchstier Nr. 8 a, 9 Jahre, 680 kg KG

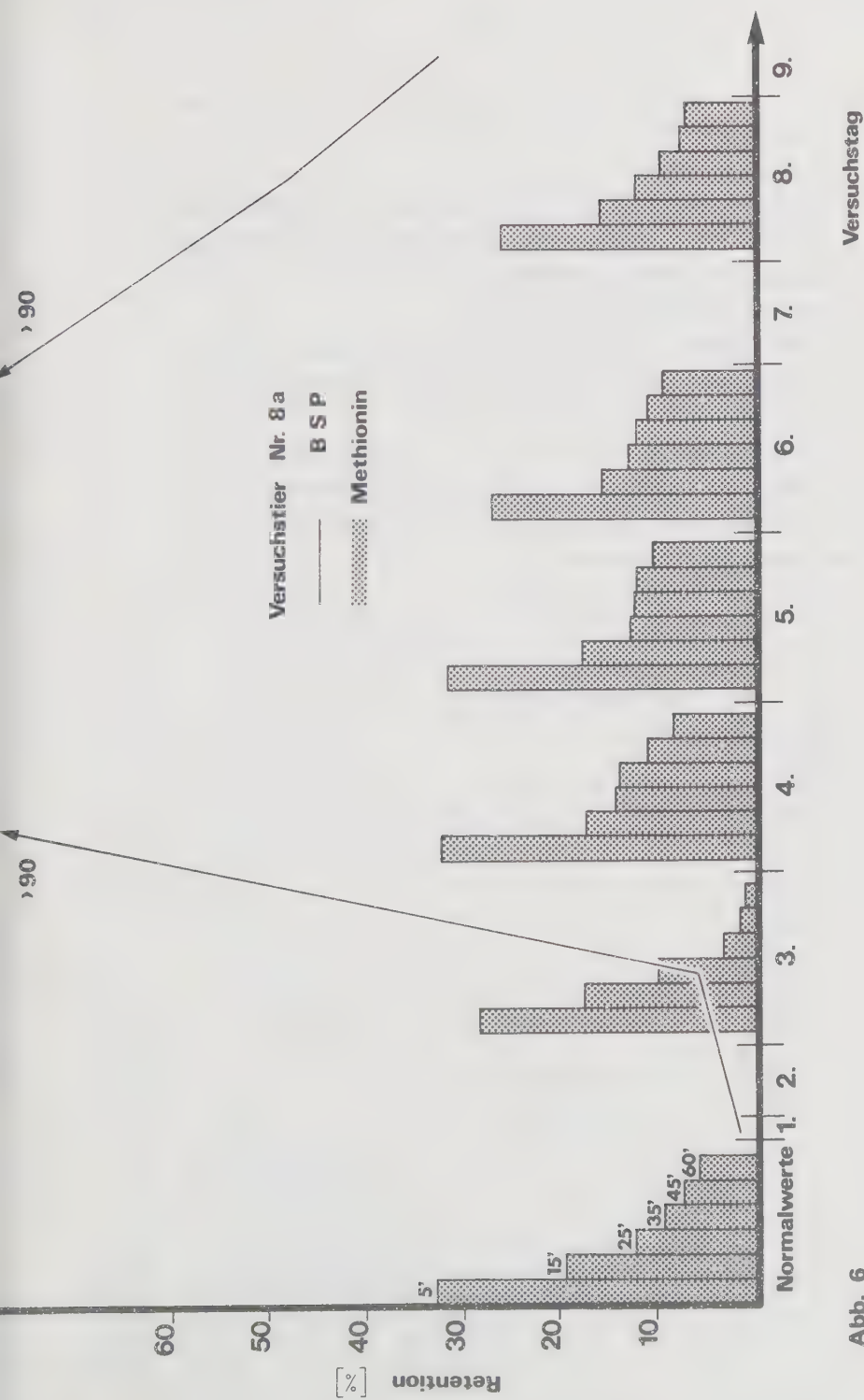
Versuchstag:	1.	3.	4.	5.	6.	8.
Behandlung:						
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-	-
BSP (ml)	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5	27,5
-Retention % (25 Min.)	1,4	6,3	ca. 90	28 vom Vortg.	ca. 90	48,0
Methionin (g)		27,0	27,0	27,0	27,0	27,0
-Retention		E K R	E K R	E K R	E K R	E K R
nach 5'		0,154 0,230 28,1	0,177 0,265 32,0	0,127 0,260 31,3	0,141 0,221 26,8	0,141 0,221 25,6
15'		0,095 0,145 17,3	0,094 0,140 17,1	0,096 0,145 17,5	0,085 0,128 15,5	0,085 0,128 15,5
25'		0,054 0,080 9,8	0,078 0,120 14,0	0,070 0,105 12,7	0,071 0,112 12,9	0,066 0,100 12,0
35'		0,018 0,030 3,3	0,075 0,115 13,7	0,067 0,104 12,2	0,067 0,110 12,0	0,050 0,075 9,1
45'		0,008 0,020 1,5	0,060 0,080 10,9	0,066 0,100 12,0	0,059 0,080 10,7	0,039 0,061 7,1
60'		0,006 0,010 1,1	0,046 0,070 8,3	0,057 0,080 10,4	0,050 0,075 9,1	0,035 0,060 6,4

Am 9. Versuchstag betrug die BSP-Retention 32,4 %.

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin/ml Serum

R = Methioninretention (%)



Versuchstier Nr. 8 b, 5 Jahre, 500 kg KG, 5 Monate trächtig
(Tab. 12, Abb. 7).

Ab dritten Versuchstag wurde eine zunehmende Freßunlust beobachtet, am sechsten Versuchstag wurde kein Futter angenommen. Ein geringer Appetit setzte am nächsten Tag wieder ein, der am achten Versuchstag unverändert war.

Die BSP-Retention erreichte am achten Versuchstage mit 21,3 % ihren Höhepunkt und sank am nächsten Tag (9. Versuchstag) auf 15,3 % ab.

Die Plasmamethioninwerte waren nach der ersten Infusion (3. Versuchstag) sehr stark vermindert, am vierten Versuchstag nach der 2. Infusion leicht erhöht, um an den folgenden zwei Tagen leicht erniedrigte Werte zu zeigen.

Tab. 12

Versuchstier Nr. 8 b, 5 Jahre alt, schwb., 500 kg KG, 5 Monate trchtig

Versuchstag:	1.	3.	4.	5.	6.
Behandlung:					
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-
BSP (ml)	20	20	20	20	20
Retention % (25 Min.)	1,5	4,2	8,8	13,9	17,2
Methionin (g)		20	20	20	20
Retention		E K R	E K R	E K R	E K R
nach 5'		0,166 0,251 31,0	0,173 0,265 31,2	0,191 0,280 34,8	0,238 0,360 43,3
15'		0,085 0,130 15,5	0,125 0,184 22,7	0,135 0,203 24,5	0,084 0,125 15,3
25'		0,042 0,065 7,6	0,078 0,127 14,2	0,093 0,180 16,9	0,050 0,075 9,1
35'		0,011 0,016 2,0	0,063 0,095 11,5	0,043 0,065 7,8	0,030 0,045 5,5
45'		0,003 0,004 0,5	0,051 0,075 9,3	0,032 0,048 5,8	0,024 0,035 4,4
60'		0,002 0,003 0,4	0,041 0,061 7,5	0,015 0,020 2,7	0,014 0,025 2,5

Die BSP - Retention betrug am 8. Versuchstag 21,3 %, am 9. Versuchstag 15,3 %.

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin /ml Serum

R = Methionin-Retention %

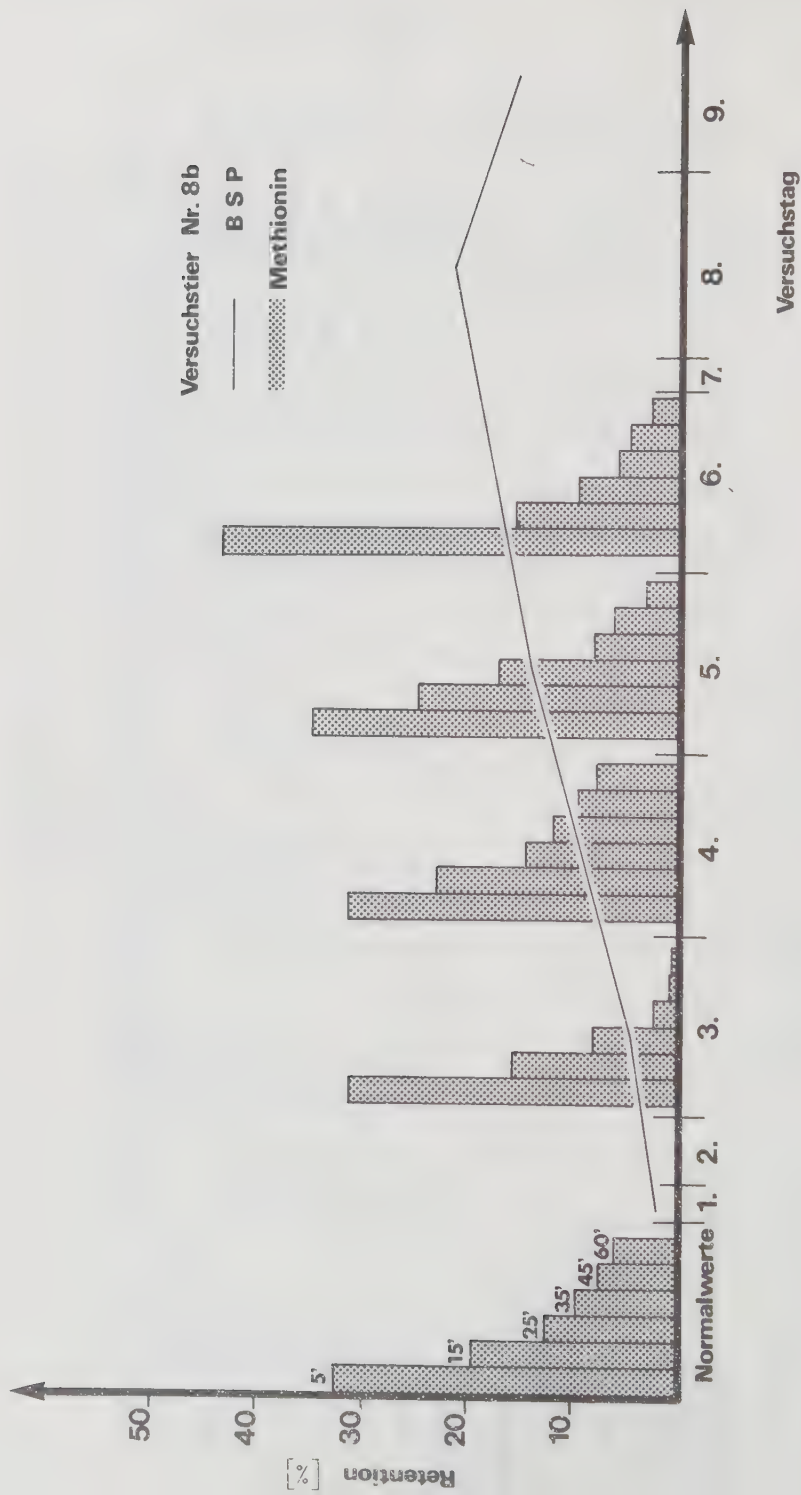


Abb. 7

Versuchstier Nr. 8 c, 5 Jahre 600 kg KG (Tab. 13, Abb. 8).

Ab dritten Versuchstag war der Appetit verringert, die BSP-Retention nur gering erhöht, die Methioninretentionen der 5 - 60 Min. -Werte vermindert. Am vierten Versuchstag war der Appetit weiter gering, die BSP-Retention auf 12,8 % angestiegen, die Methioninwerte hatten etwa normale Höhe erreicht. Am 5. Versuchstag verweigerte das Tier jedes Futter, die BSP-Retention erreichte mit 29,3 % ihren Höhepunkt und fiel allmählich bis zum 9. Versuchstag auf 11,8 % ab. Die Methioninretentionsraten blieben im Bereich der Normalwerte.

Versuchstier Nr. 8 d, 7 Jahre, 735 kg KG (Tab. 14, Abb. 9)

Die BSP-Retention war am 3. Versuchstag nur leicht erhöht, am folgenden Tag auf 19,8 % angestiegen und erreichte am 6. Versuchstag mit 33 % ihren Höhepunkt. Am 8. Versuchstag wurde eine Retention von 15,6 % gemessen.

Der Appetit war am 3. Versuchstag vermindert. In den folgenden beiden Tagen wurde kein Futter aufgenommen. Am 6. Versuchstag setzte wieder geringer Appetit ein, der am 8. Versuchstag als fast normal erschien.

Die Methioninwerte waren nach der ersten Infusion (3. Versuchstag) erniedrigt, in den folgenden drei Tagen waren sie weiter als leicht erniedrigt anzusprechen.

Tab. 13

Versuchstier Nr. 8 c, 5 Jahre alt, 600 kg KG

Versuchstag:	1.	3.	4.	5.	6.
Behandlung:					
CCl ₄ (ml)	5	7,5			
BSP (ml)	24	24	24	24	24
Retention % (25 Min)		6,4	12,8	29,3	24,6
Methionin (g)		24	24	24	24
Retention nach		E K R	E K R	E K R	E K R
5'		0,155 0,285 28,2	0,192 0,295 35,0	0,171 0,260 31,4	0,194 0,300 39,2
15'		0,027 0,115 13,1	0,111 0,170 20,2	0,087 0,135 15,8	0,083 0,125 15,1
25'		0,023 0,035 4,2	0,092 0,142 16,5	0,072 0,112 13,1	0,056 0,086 10,2
35'		0,011 0,026 2,0	0,051 0,080 9,3	0,047 0,075 8,6	0,046 0,074 8,4
45'		0,006 0,013 1,1	0,029 0,044 5,3	0,029 0,043 5,2	0,034 0,054 6,2
60'		0,001 - 0,2	0,024 0,038 4,5	0,022 0,031 4,0	0,033 0,053 6,0

Die BSP - Retention betrug am 8. Versuchstag 17,1 %, am 9. Versuchstag 12,4 %

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin/ml Serum

R = Methionin-Retention %

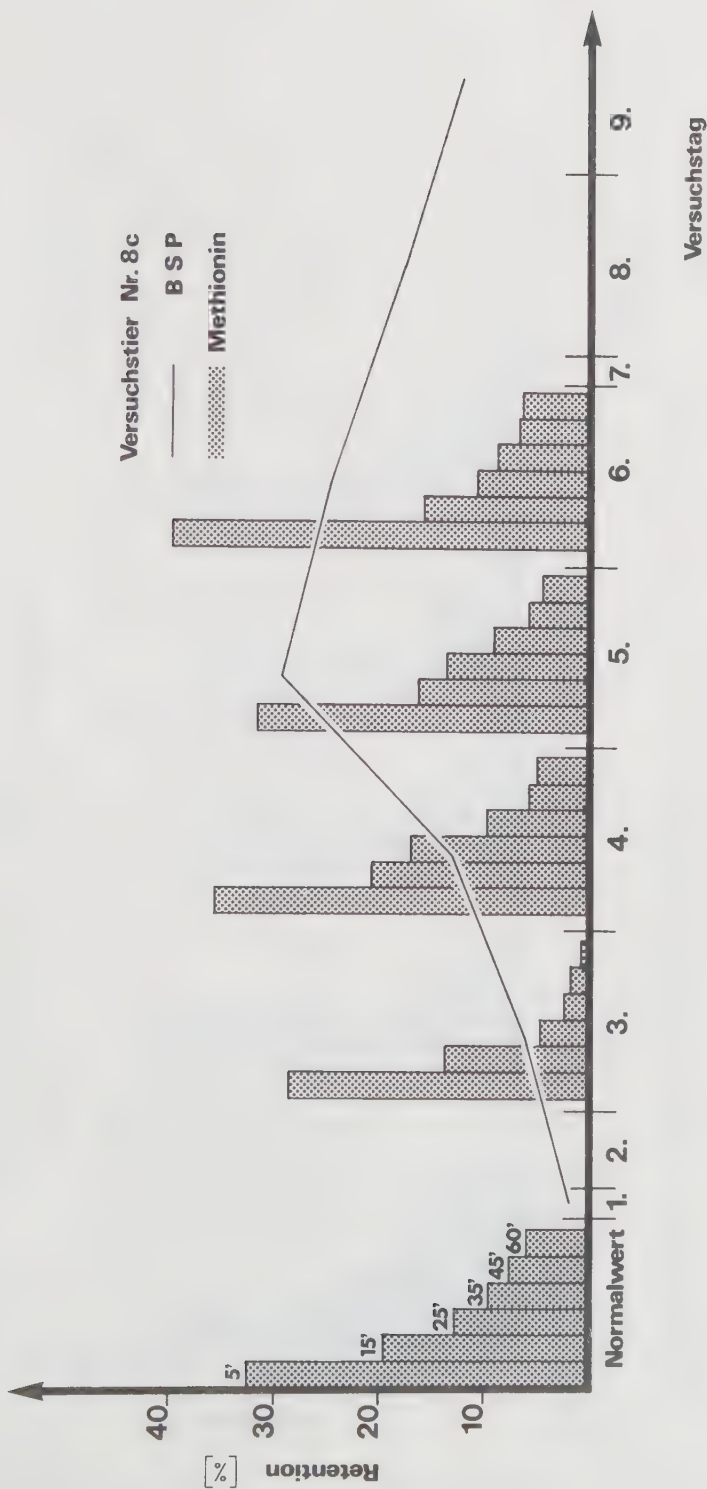


Abb. 8

Versuchstier Nr. 8 d, schwb., 7 Jahre alt, 735kg KG

Die BSP - Retention betrug am 8. Versuchstag 15,6 %
Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin / ml Serum

R = Methionin-Retention %

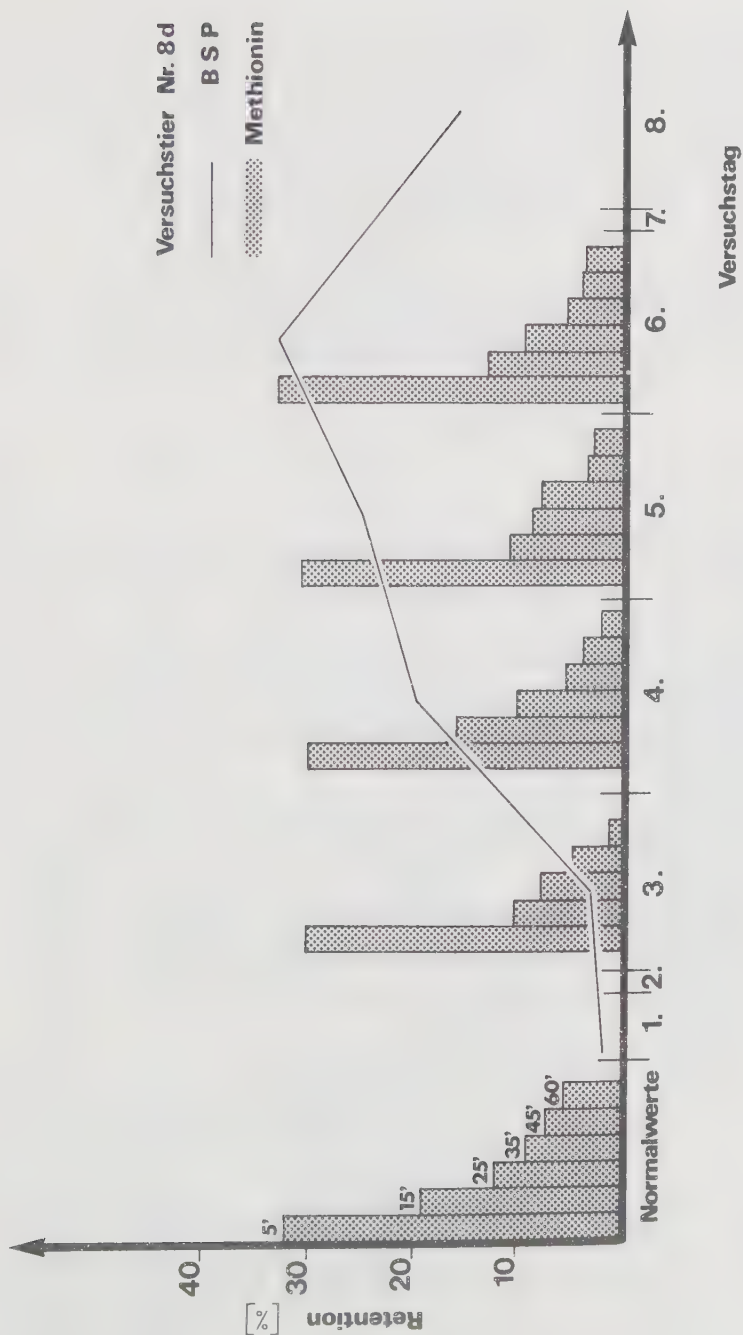


Abb. 9

Versuchstier Nr. 8 e, 7 Jahre 800 kg KG (Tab. 15, Abb. 10)

Der Appetit war am 3. Tage gering, am 4. und 5. Versuchstag wurde kein Futter aufgenommen. Am 6. Versuchstag setzte leichter Appetit ein, der auch am 8. Versuchstag mittelmäßig blieb. Die BSP-Retention war am 3. Tag sehr gering, stieg am folgenden Tag auf 26,5 % an und erreichte am 6. Versuchstag mit 38,5 % ihren Höhepunkt, um bis zum 8. Versuchstag auf 18 % zu fallen. Die Methionin-Retentionen waren am 3. Versuchstag vermindert, am nächsten Tag leicht erhöht, in den folgenden Tagen normal.

Versuchstier Nr. 8 f, 3 Jahre, 500 kg KG (Tab. 16, Abb. 11)

Ein wegen zu geringer Milchleistung zur Verwertung bestimmtes Rind.

Am 3. Versuchstag war der BSP-Wert schon relativ hoch und erreichte am nächsten Tag mit 75 % den Höhepunkt. In den folgenden Tagen erfolgte ein verhältnismäßig schneller Abstieg der Werte bis zu 19,9 % am 8. Versuchstag.

Bereits am 3. Versuchstag wurde kein Futter aufgenommen. Der Appetit setzte am 5. Tag langsam wieder ein, war aber bei Versuchsende am 8. Tag noch mittelmäßig.

Die Methioninretentionswerte waren nach der ersten Infusion stark erniedrigt, um dann langsam ansteigend nach der 4. Infusion (6. Versuchstag) etwa Normalwerthöhe zu erreichen.

Tab. 15

Versuchstier Nr. 8 e, 7 Jahre alt, 600kg KG

Versuchstag:	1.	3.			4.			5.			6.		
Behandlung:													
CCl ₄ (ml)	5	7,5			-			-			-		
BSP (ml)	24	24			24			24			24		
Retention % (25 Min.)	2,0	3,5			26,5			29,0			38,5		
Methionin (g)		24			24			24			24		
Retention		E	K	R	E	K	R	E	K	R	E	K	R
nach	5'	0,171	0,260	31,8	0,168	0,255	30,6	0,145	0,223	26,4	0,162	0,245	29,4
	15'	0,080	0,125	14,5	0,064	0,100	11,6	0,082	0,125	14,9	0,090	0,140	16,4
	25'	0,050	0,080	9,1	0,048	0,075	8,7	0,043	0,078	7,8	0,048	0,075	8,7
	35'	0,038	0,060	6,9	0,046	0,070	8,4	0,041	0,065	7,5	0,041	0,065	7,5
	45'	0,015	0,025	2,7	0,039	0,060	7,1	0,037	0,056	6,7	0,033	0,050	6,0
	60'	0,010	0,015	1,8	0,038	0,058	6,9	0,033	0,050	6,0	0,024	0,040	4,4

Die BSP - Retention betrug am 8. Versuchstag 18 %

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin /ml Serum

R = Methionin-Retention %

Versuchstier Nr. 8e

B S P

Methionin

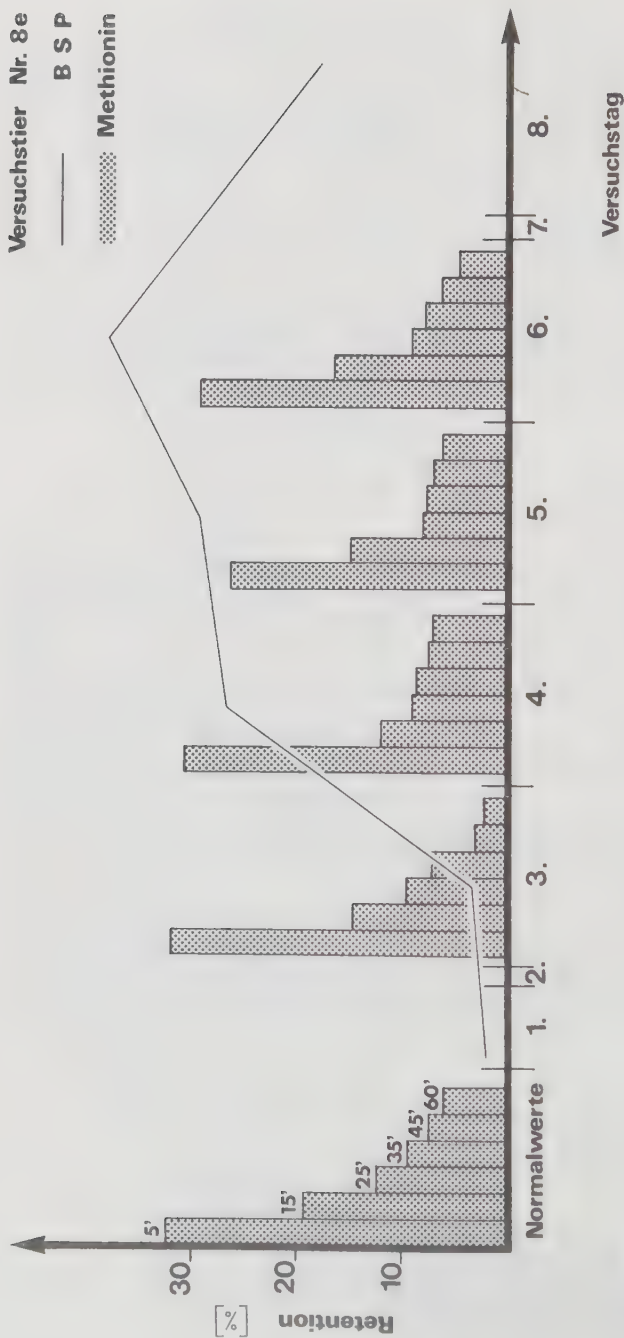


Abb. 10

Tab. 16

Versuchstier Nr. 8 f, 3 Jahre alt, 500kg KG

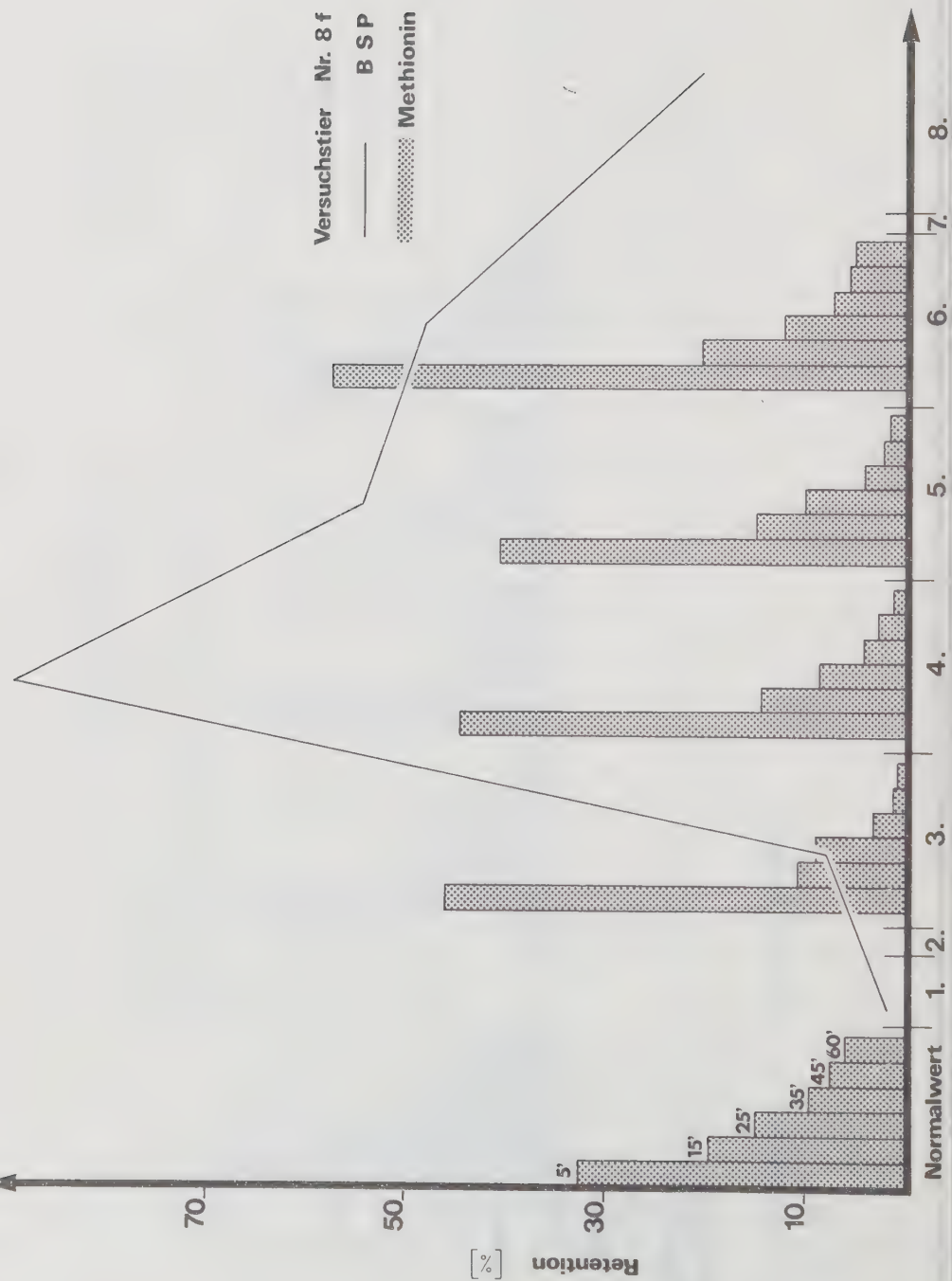
Versuchstag:	1.	3.			4.			5.			6.		
Behandlung:													
CCl ₄ (ml)	5		7,5		-				-			-	
BSP (ml)	20		20		20				20			20	
Retention % (25 Min.)			7,9		ca. 90				54,2			48,0	
Methionin (g)	1,5		20		20				20			20	
Retention		E	K	R	E	K	R	E	K	R	E	K	R
nach	5'	0,251	0,384	45,6	0,243	0,364	44,2	0,221	0,336	40,2	0,315	0,482	57,4
	15'	0,057	0,090	10,4	0,078	0,120	14,0	0,080	0,124	14,5	0,110	0,168	20,0
	25'	0,047	0,075	8,5	0,045	0,070	8,2	0,054	0,084	9,8	0,065	0,102	11,8
	35'	0,015	0,025	2,7	0,020	0,030	3,6	0,020	0,030	3,6	0,038	0,060	6,9
	45'	0,004	0,007	0,7	0,012	0,018	2,2	0,016	0,026	2,9	0,028	0,045	5,1
	60'	0,003	0,005	0,5	0,004	0,007	0,7	0,008	0,009	1,4	0,026	0,041	4,7

Die BSP - Retention betrug am 8. Versuchstag 19,9 %

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin / ml Serum

R = Methionin-Retention %



Tab. 17

Versuchstier Nr. 8g, 2 Jahre alt, 475kg KG

Versuchstag:	1.	3.	4.	5.	6.
Behandlung:					
CCl ₄ (ml)	5	7,5	-	-	-
BSP (ml)	20	20	20	20	20
Retention % (25 Min.)	1,9	5,4	13,8	51,0	59
Methionin (g)	-	19	19	19	19
Retention		E K R	E K R	E K R	E K R
nach 5'	0,170	0,260	0,237 0,362 42,7	0,229 0,350 41,6	0,228 0,348 41,5
15'	0,080	0,125	0,124 0,180 22,6	0,090 0,138 20,0	0,082 0,126 14,6
25'	0,015	0,125	0,071 0,122 12,6	0,047 0,075 8,5	0,049 0,077 9,0
35'	0,010	0,015	0,052 0,080 9,5	0,025 0,040 4,6	0,028 0,045 5,1
45'	0,008	0,014	0,036 0,057 6,6	0,012 0,017 2,2	0,016 0,028 2,7
60'	0,005	0,007	0,021 0,032 3,8	0,004 0,060 0,7	0,015 0,021 2,5

Die BSP-Retention betrug am 8. Versuchstag 47 %

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin /ml Serum

R = Methionin-Retention %

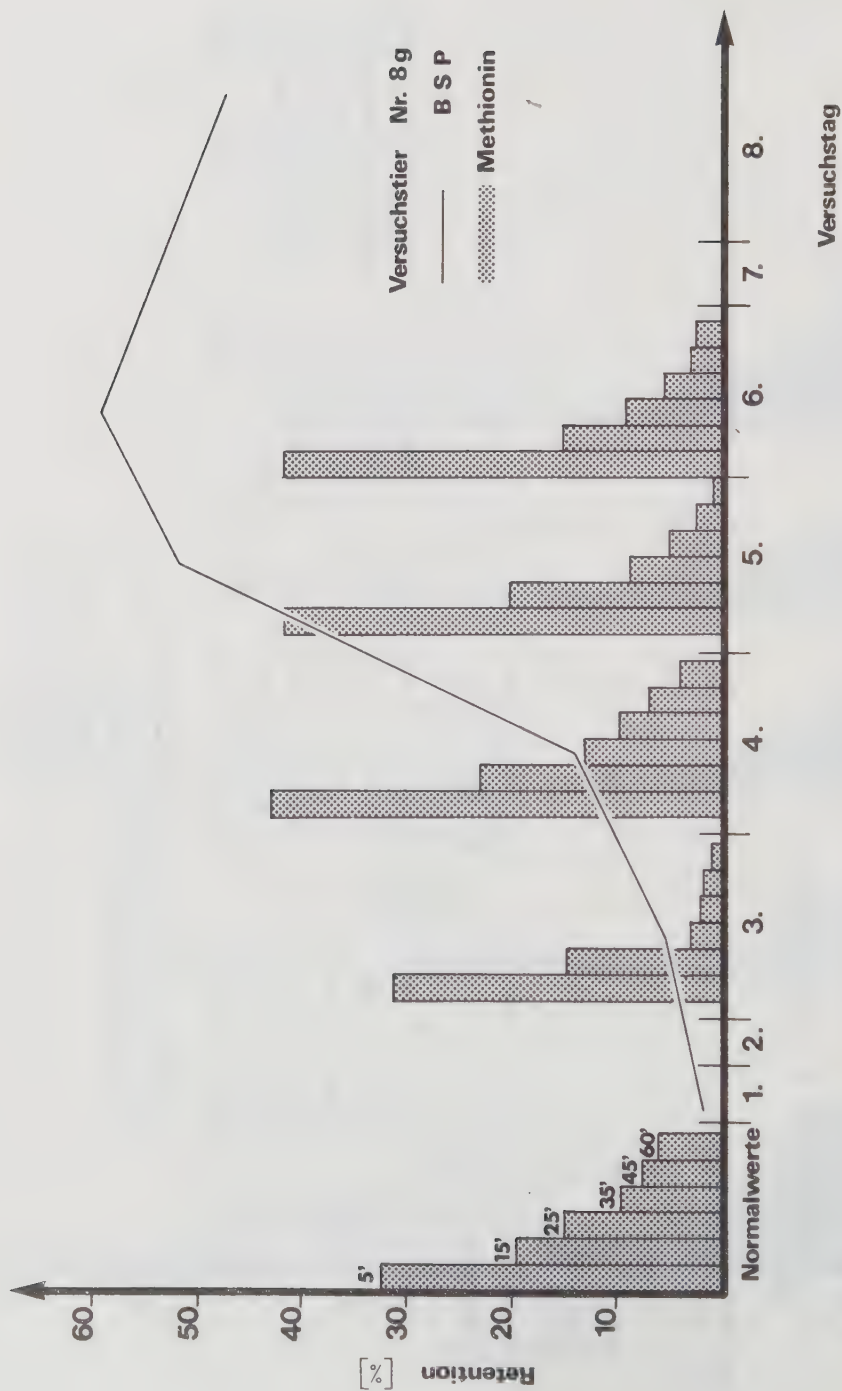


Abb. 12

Versuchstier Nr. 8 g, 3 Jahre, 475 kg KG (Tab. 17, Abb. 12)

Die BSP-Retention erreichte am 6. Versuchstag mit 59 % den Höhepunkt, am letzten Versuchstag (8. Tag) wird noch eine Retention von 47 % gemessen.

Die Futteraufnahme ist am 3. Versuchstag bereits stark vermindert und ändert sich in den folgenden zwei Tagen nicht. Ab 6. Versuchstag wird das Futter völlig verweigert.

Die Methionin-Retentionswerte waren nach der ersten Infusion (3. Versuchstag) erniedrigt. Die folgenden Werte der drei Infusionen erreichten langsam ansteigend nicht ganz Normalwerthöhe.

3.3.2.2. Methioninapplikation bei postoperativen Komplikationen

Zwei Rinder erhielten Methionininfusionen, nachdem sie nach einer Sectio caesarea eine zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Freßunlust gezeigt hatten.

Versuchstier Nr. 9 a, 9 Jahre, ca. 600 kg KG (Tab. 13, Abb. 13)
Am 25.1.72 Sectio caesarea. Am 23.1.72 Temperaturanstieg auf 40° , der Appetit war vermindert. In den folgenden Tagen sank die Temperatur wieder langsam ab. Trotz der Antibiotikaversorgung und Pansenstimulierung wurde eine weitere Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Am 2.2.72 erfolgte eine Methioninbehandlung (2 g/50 kg KG). Der BSP betrug 10,3 %. Am 4.2.72 wurde diese Behandlung wiederholt. Eine weitere Verschlechterung führte am nächsten Tag ad exitum.

Der Sektionsbefund ergab eine stark vergrößerte Leber mit umfangreichen Zelldegenerationen.

Die Retentionsraten für Methionin waren nach der ersten Infusion erhöht, nach der zweiten Infusion weiter angestiegen. Auffallend war bei der zweiten Infusion die sich wenig verändernden hohen 25-60 Min. - Werte. Die hohen Anfangswerte p. i. wurden vermutlich durch eine überhöhte Dosis bewirkt, da das KG nur geschätzt wurde.

Versuchstier Nr. 9 b, 8 Jahre, ca. 500 kg KG (Tab. 13, Abb. 14).
Am 1.2.72 Sectio caesarea. Am 3.2.72 Temperaturanstieg auf $39,7^{\circ}$, leichte Tympanie und Nachlassen des Appetites. Die Behandlung bestand in den nächsten Tagen in Dauertropf (Elektrolyte) mit Antibiotikagaben und Pansenstimulierung. Sie wurde durch 2 g DL-Methionin/50 kg KG ergänzt, nachdem die Bestimmung der BSP-Retention am 6.2.72 18,3 % ergab. Eine Laparotomie am 7.2.72 zeigte eine Dehiscenz der Uterusnaht und eine sehr stark vergrößerte Leber. Trotz intensiver Behandlung und Methionininfusion am 9.2.72 kam das Tier am 9.2.72 ad exitum.

Die Methioninretentionsraten waren nach der ersten Infusion erhöht, nach der zweiten Behandlung waren diese Raten weiter angestiegen.

Tab. 18

Versuchstier Nr. 9 a, 9 Jahre, ca. 600 kg KG

Versuchstier Nr. 9 b, 8 Jahre, ca. 550 kg KG

Behandlungstag:		2. 2. 72			4. 2. 72			6. 2. 72			8. 2. 72		
Behandlung:		-			-			-			-		
CCl ₄ (ml)		24,0			24,0			22,0			22,0		
BSP (ml)		10,3			31,0			18,3			57,0		
Retention % (25 Min.)		24,0			24,0			22,0			22,0		
Methionin (g)													
Retention		E	K	R	E	K	R	E	K	R	E	K	R
nach 5'		0,183	0,275	33,2	0,404	0,610	73,5	0,265	0,400	48,2	0,293	0,440	53,2
15'		0,149	0,250	27,1	0,193	0,280	35,1	0,175	0,265	31,8	0,169	0,255	33,8
25'		0,105	0,160	19,1	0,094	0,148	17,2	0,120	0,180	21,8	0,128	0,175	23,3
35'		0,097	0,145	14,3	0,093	0,143	16,8	0,095	0,145	17,3	0,113	0,165	22,0
45'		0,057	0,080	10,4	0,082	0,125	14,8	0,065	0,100	11,8	0,099	0,147	18,0
60'		0,047	0,067	8,5	0,080	0,120	14,5	0,045	0,065	8,2	0,085	0,130	16,4

Versuchstier Nr. 9 a kam am 5. 2. 72, Versuchstier Nr. 9 b am 9. 2. 72 ad exitum.

Erklärung der Symbole: E = Extinktion

K = mg Methionin/ml Serum

R = Methionin-Retention %

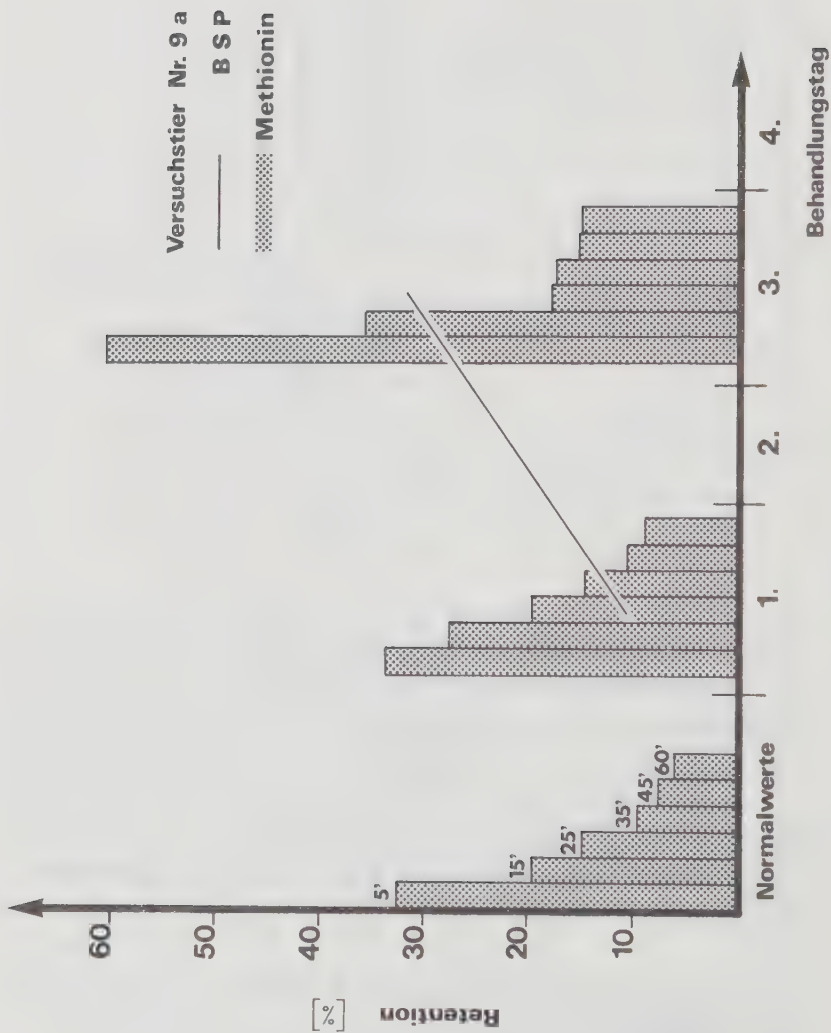


Abb. 13

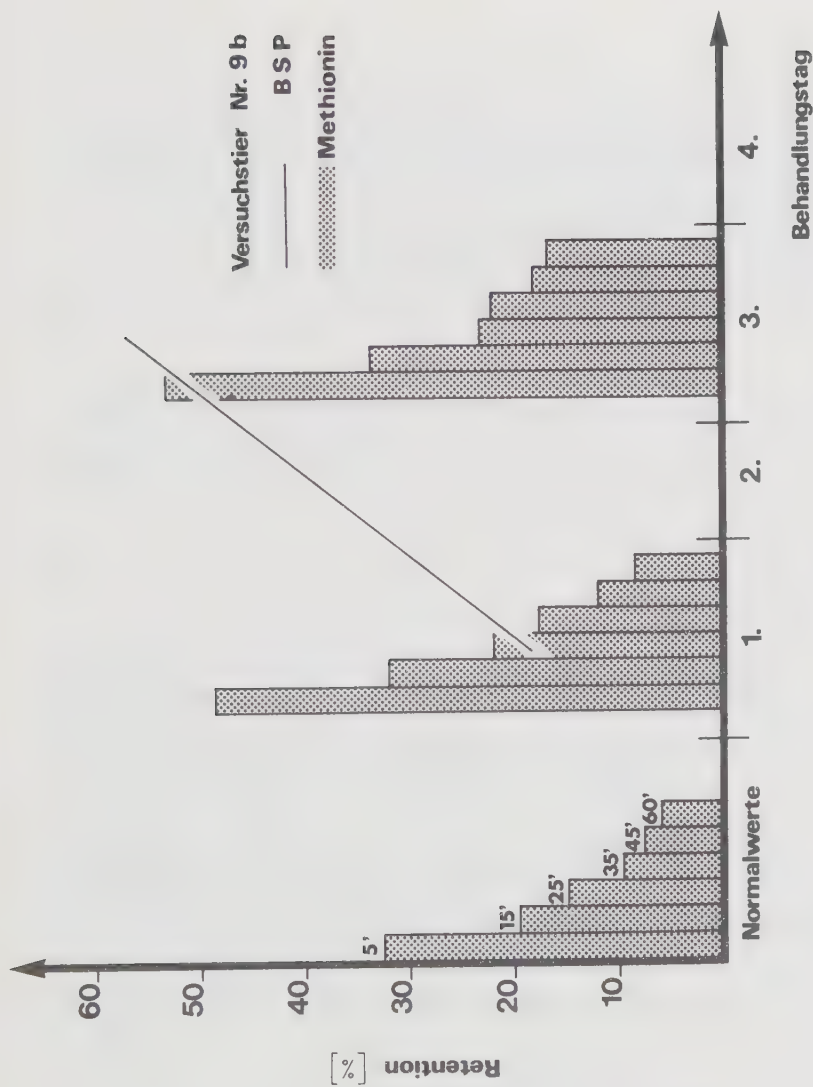


Abb. 14

Vergleicht man die Quotienten aus Methionin-Konzentration und -Dosierung der einzelnen Postinjektionsperioden dieser beiden Patienten mit den Werten gesunder Tiere (Tab. 19), so fallen die unproportional hohen Werte gegenüber normalen auf, die mit zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes sich weiter erhöhten. Sie liegen etwa in Höhe einer fünffachen Dosis bei gesunden Tieren.

Tab. 19 Quotienten aus Methionin-Konzentration und -Dosierung (2 g/50 kg) verschiedener Postinjektionsperioden gesunder (Versuchst. Nr. 2 a - e) und leberkranker (Versuchst. Nr. 9 a, b) Rinder

Versuchst. Nr.	2 a - e	9 a		9 b	
Zeit					
5'	0,133	0,137	0,305	0,200	0,220
15'	0,078	0,125	0,140	0,132	0,127
25'	0,051	0,080	0,074	0,090	0,087
35'	0,038	0,072	0,071	0,072	0,082
45'	0,030	0,040	0,062	0,050	0,073
60'	0,021	0,033	0,060	0,032	0,065

4. Diskussion

Anlaß vorliegender Arbeit war die in der medizinischen Praxis zunehmende Fragwürdigkeit einer Methionintherapie in der Behandlung von Lebererkrankungen. Mit dem derzeitigen Stand und den Möglichkeiten der Leberdiagnostik beim Rind können kaum Vermutungen ausgesprochen werden, inwieweit Methioningaben in der Behandlung der Rinder tatsächlich einen günstigen Einfluß auf die Leberfunktion ausübt.

Man wird von einer essentiellen Aminosäure, wie sie Methionin darstellt, einen Erfolg in der Behandlung der Lebererkrankungen nur erwarten können, wenn ein Mangel dieses Stoffes im Körper besteht, d. h. die Plasma- / Serumwerte unter die Normgrenze abgesunken sind.

Durch die Bestimmung des Methioningehalts im Serum vor einer Behandlung und die Ermittlung von Eliminierungsquoten bzw. Retentionsraten nach Methionininfusion bei gesunden und leberkranken Rindern und deren Vergleich wurde versucht, einen Parameter bei der Beurteilung einer durchgeführten Therapie zu finden.

Ausgegangen wurde von Untersuchungen, die KINSELL und Mitarbeiter (1944), SCHREIER (1951) und MÜTING (1952) machten, daß bei verschiedenen Lebererkrankungen des Menschen erhöhte Methioninwerte im Plasma angetroffen werden und daß nach einer Methionininfusion erhöhte Retentionsraten auf Abbauschwierigkeiten dieses Stoffes hindeuten.

4.1. Methioninnachweis im Plasma gesunder Rinder

Erstes Ziel der Untersuchungen sollte es sein, den Methioningehalt im Plasma bei gesunden und unbehandelten Rindern zu bestimmen und das Verhalten des Methioninspiegels nach Methionininfusionen zu prüfen.

4.1.1. Methioningehalt im Plasma unbehandelter Rinder

Da die vom Gesichtspunkt der Selektivität ursprünglich von SULLIVAN und McCARTHY (1941) ausgearbeitete und von BENNET und Mitarb. (1951) modifizierte Methode zur Bestimmung des Methioningehaltes mit Natriumnitroprussid als Verfahren der Wahl gilt, wurde diese Art der Trennung und Bestimmung auch bei den eigenen Untersuchungen angewandt.

Der Gehalt im Serum an Methionin erwies sich jedoch als zu gering, als daß genaue und reproduzierbare Ergebnisse erzielt werden konnten. Diese Ergebnisse scheinen mit den von WHEELER und GYÖRGY (1948) gemachten Beobachtungen übereinzustimmen, die den Gehalt des menschlichen Plasmas für eine Methioninbestimmung mit der Natriumnitroprussidreaktion für zu gering halten.

4.1.2. Methioningehalt im Plasma behandelter Rinder

Eine Beantwortung der interessanten Frage, ob bei Leberaffektionen der Methioninspiegel des Plasmas durch Störungen des Eiweißstoffwechsels erhöht oder in Folge eines erhöhten Bedarfes erniedrigt ist, war mit der Bestimmung des Methioningehalts im Normalserum von Rindern nicht möglich.

Eine Beantwortung dieser Frage versprach die von KINSELL (1947) und SCHREIER (1951) gemachten Beobachtungen, daß bei Lebererkrankungen der Methioninspiegel des Plasmas nach einer Methioninapplikation sich gegenüber gesunden Personen verändert verhält. Diese Beobachtung hatte zur Ausarbeitung einer Belastungsprobe mit Methionin geführt, bei der eine verzögerte Eliminierung dieses Stoffes aus dem Blut auf eine Störung der Leberfunktion hindeutete. Besonders bei akuten und schweren Lebererkrankungen, wie sie z. B. die Hepatitis epidemica darstellt, wurden erhöhte Werte festgestellt. Sollte aber ein Methioninmangel auf Grund eines erhöhten Bedarfes dieses Stoffes im Organismus vorliegen, so wäre mit erhöhten Eliminierungsraten bzw. mit erniedrig-

ten Retentionsraten nach einer Methionininfusion zu rechnen. Voraussetzung hierfür aber ist, daß die Leber noch so leistungsfähig ist, das verabreichte Methionin in die wirksame Form überzuführen.

Aus den Tabellen 3 bis 7 und den Abbildungen 2 bis 4 geht hervor, daß bei den Rindern nach einer Dosis von 2 g DL-Methionin/50 kg KG bis etwa 25 Minuten nach Infusionsende ein starker Abfall der Methioninkonzentration besteht, die dann langsamer sich neigend nach vier bis fünf Stunden den Nullwert erreicht. Das schnelle Verschwinden des Methionin bis zum 25 Min. -Wert ist vermutlich Diffusions- und Stoffwechselvorgängen zuzuschreiben. Der dann einsetzende langsame Abfall ist Ausdruck von Stoffwechselvorgängen (katabole und anabole) allein. Diese von KINSELL und Mitarb. (1948) stammende Interpretation wird durch folgende Beobachtungen gestützt: 1.) Bei einer fünffachen Dosierung (10 g/50 kg KG) wird der allmähliche Abfall, der bei der Dosierung von 2 g/50 kg KG nach der 25-Min. -Postinjektionsphase erkennbar ist, auf Grund des hohen Plasmagehaltes erst nach drei bis vier Std. p. i. erkennbar (Abb. 4). 2.) KINSELL und Mitarb. (1948) beobachteten bei Menschen mit Leberzirrhose nach Injektion von DL-Methionin stark erhöhte Retentionsraten in der ersten Stunde p. i., und im gleichen Zeitraum einen starken Anstieg des Methioningehalts in der Ascidesflüssigkeit, der in den folgenden Stunden nur langsam wieder absank.

Nach der Verabreichung einer genau definierten Methioninmenge wird das Methionin in genau vorhersagbaren Raten aus dem Plasma/Serum eliminiert.

Es scheint mir hierbei ohne Bedeutung, ob man die Plasma/Serum-Konzentrationen als Retentions- bzw. Eliminierungsraten (%) auf die erreichte Maximalkonzentration bezieht, oder die Konzentrationsminderungen (mg/ml) gegenüber der vorhergehenden Probe, auf der Basis einer Stunde berechnet, angibt. Die letztere Möglichkeit ist die naheliegen-

dere und vielleicht auch die genauere, weil sie keine empirische Formel als Bezugsgröße wählt, doch scheint mir jene Darstellung der Konzentrationsminderung verständlicher und übersichtlicher zu sein. Wenn auch der Serumgehalt eines Tieres, bezogen auf sein Körpergewicht, größeren physiologischen Schwankungen unterliegt, so bleiben die Relationen der verschiedenen Proben zueinander davon unberührt.

Die in Tab. 6 dargestellten Werte sollen orientierende Größenordnungen sein, da wegen der geringen Zahl untersuchter Rinder keine statistische Genauigkeit erzielt werden kann.

4.1.3. Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Methionin

Die Methioninkonzentrationen im Plasma sind nach sehr hohen Dosen (10 g/50 kg KG) in den ersten drei Stunden unproportional hoch. Dies kommt bei einem Vergleich der Quotienten aus bestimmter Konzentration und verabreichten Methioninmenge der jeweiligen Postinjektionsperioden besonders gut zum Ausdruck (Tab. 8). Nur der 5 Min. - Wert und die Werte nach drei Stunden p. i. sind denen bei niedriger Dosierung etwa proportional. Dies läßt den Schluß zu, daß nach fünf Min. p.i. die extravasale Speicherfähigkeit erschöpft ist. Neben weiterer Verstoffwechselung wird der größte Teil des Methionins dann über die Nieren ausgeschieden. Diese Ansicht wird gestützt durch die schon unter 2.4. erwähnten Untersuchungen, daß bei schwer leberkranken Menschen, die ebenfalls erhöhte Retentionsraten zeigen, der größte Teil des zugeführten Methionins unverbraucht über die Nieren wieder ausgeschieden wird.

Bei der geringsten verabreichten Dosis (1 g/50 kg KG) sind die Konzentrationswerte gegenüber der doppelten Dosis entsprechend geringer. Der gerade noch meßbare Bereich wird nach ca. 3 Std. p. i., bei 2 g/50 kg KG nach 4-5 Std., bei einer Dosis von 10 g/50 kg KG nach 9-10 Std. erreicht. Durch höhere Dosierungen kann also, im Hinblick auf

eine Therapie, der Methioninspiegel im Serum entsprechend länger beeinflusst werden. Die Diffusions- und Stoffwechselvorgänge bleiben davon unbeeinflusst. Sie verlaufen, wie aus der Abb. 4 ersichtlich, nach einem einheitlichen, von der Dosis unabhängigen Muster.

Die niedrigeren Dosierungen von 1-2 g/50 kg KG scheinen bei einmaliger Verabreichung physiologisch und wirtschaftlich am sinnvollsten zu sein. Soll der Methioninspiegel im Serum aber nachhaltig beeinflusst werden, so ist dies durch eine Dauerinfusion am zweckmäßigsten zu erreichen. Geht man davon aus, daß von der 25. - 60. Postinjektionsminute, die bei einer Dosierung von 1 - 2 g/50 kg KG bei gesunden Tieren als reine Verstoffwechselungsperiode angesprochen wurde (4.1.2.), die Methionineliminierung in diesem Zeitraum etwa 0,05 mg/ml Serum (Tab. 4, 6) beträgt, was einer Leistung von etwa 0,1 mg pro Std. entspricht, und der schon unter 3.3.1.2. erwähnten Annahme, daß die Gesamtblutmenge eines Rindes 8,11 ml/100 g KG beträgt und davon 40 % feste Bestandteile sind, so sind zur Aufrechterhaltung der Eliminierungsquoten des Stoffwechsels nur ca. 0,25 g DL-Methionin/50 kg KG und Std. erforderlich.

4.2. Methioninapplikation bei mit CCl_4 vorbehandelten Rindern

4.2.1. Verhalten der BSP-Retention

Bei Versuchstier Nr. 7 (Abb. 5) führte die zweimalige Intoxikation mit insgesamt 12,5 ml CCl_4 zu einem, wie schon bei den Versuchstieren 6 a - c beobachtet wurde, dramatisch erscheinendem Krankheitsbild, das von einem steilen Anstieg der BSP-Retention gekennzeichnet war und dessen Ursachen vermutlich in einer massiven Fettansammlung in der Leber (HUHN, 1961) zu suchen sind. In der schnell wieder einsetzenden Rekonvaleszenz, wie sie ebenfalls bei den Kontrolltieren

beobachtet wurde, erhielt das Tier neben einer erneuten Dosis von 5 ml CCl_4 gleichzeitig 2 g DL-Methionin/50 kg KG. Die BSP-Retention zeigte daraufhin am folgenden Tage gegenüber dem Vortage einen etwa gleichbleibenden Wert, der am nächsten Tag schon wieder rückläufig war, während nach der ersten Applikation von 5 ml CCl_4 , wie bei allen Versuchstieren der Reihe 6, ein mindestens über zwei Tage anhaltender, wenn zum Teil auch geringer, Anstieg zu beobachten war. Es lag die Vermutung nahe, daß das verabreichte Methionin die durch die CCl_4 -Intoxikation bewirkten Folgen mildern konnte.

Sieben Rinder (8 a - g) erhielten daraufhin am dritten Versuchstag neben einer zweiten Dosis von 7,5 ml CCl_4 2 g DL-Methionin/50 kg KG. Die Methionintherapie wurde 3 - 4mal wiederholt: Vier Versuchstiere (8 b, c, d und e) zeigten deutlich verzögerte und verhaltene Anstiege der BSP-Retention. Der Höhepunkt der Erkrankung und der BSP-Retention wurden nie vor dem fünften Tage, bei drei Tieren (8 c, d, e) erst am sechsten Tag, bei einem Tier (8 c) erst am achten Tag erreicht. Das allgemeine Krankheitsbild war dabei weniger dramatisch. Die Krankheitsdauer blieb davon unbeeinflußt.

Daß es trotz Behandlung bei diesen Tieren nach erfolgter Intoxikation zu zunehmenden Krankheitserscheinungen mit BSP-Anstieg, Appetitminde- rung und zum Teil völliger Futterverweigerung kam, scheint mir in der zweiten Intoxikation (3. Versuchstag) begründet zu liegen. Mit dieser erneuten Noxe erfährt die Leber einen Schädigungsgrad, auf dessen Folgen das verabreichte Methionin nur noch wenig Einfluß nehmen kann. Es ist anzunehmen, daß durch das in den Mitochondrien über einen noch nicht genau bekannten Zeitraum anzutreffende CCl_4 auch Störungen ausgelöst werden, die erst in der Endphase der BSP-Retentionskurve zum Ausdruck kommen und deren pathologisch-physiologischen Ursachen anderer Art zu sein scheinen, als dies in der steilen Anfangsphase der Vergleichstiere (6 a - c, 7) zum Ausdruck kommt. Es erscheint nämlich als sehr unwahrscheinlich, daß die BSP-Reten-

tionskurven (Abb. 5 - 12) nur Kennzeichen einer einzigen gestörten Stoffwechselleistung sein sollen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß sie Ausdruck mehrerer, sich zeitlich zum Teil überlagernder Partialfunktionen sind, auf die mit der Behandlung im einzelnen zum Teil, summarisch aber wenig Einfluß genommen werden kann.

Das etwas abweichende Verhalten der Versuchstiere 8 f, 8 g und besonders 8 a scheint mir darin begründet zu liegen, daß alle drei Tiere, aus den verschiedensten Gründen, eine zu geringe Milchleistung zeigten und zur Verwertung bestimmt waren. Hier mußte schon mit einer vorgeschädigten Leber (z. B. Parasitenbefall) gerechnet werden, die mit dem BSP-Test am ersten Versuchstage nicht erfaßt werden konnte.

Bei Versuchstier Nr. 8 a (Abb. 6) führte die zweite CCl_4 -Dosis am dritten Versuchstage zu einem fast lebensbedrohlichen Zustand, auf den mit Methioninbehandlung kein Einfluß genommen werden konnte. Daß dieser Krankheitsverlauf erst durch die wiederholten Methionininfusionen begünstigt, oder gar provoziert wurde, ist nicht anzunehmen.

Auch bei Versuchstier Nr. 8 f kam es am 4. Tag zu einem BSP-Anstieg bis auf ca. 80 %. Am nächsten Tag betrug der Retentionswert noch etwa 50 %. Auch in den folgenden Tagen ließen die hohen Retentionsraten keinen begünstigenden Einfluß des Methionin auf das Krankheitsgeschehen erkennen. Hierzu muß bemerkt werden, daß bei Retentionen über 40 - 50 % aus graduellen Unterschieden kaum noch Rückschlüsse auf anatomisch-pathologische oder pathologisch-physiologische Verhältnisse möglich sind.

Bei Versuchstier 8 e (Abb. 10) deutete der anfangs verzögerte Anstieg der Kurve wieder auf einen zunächst günstigen Einfluß des Methionins hin, doch später ließ sich auch hier der Krankheitsablauf weder verdecken noch verkürzen.

4.2.2. Verhalten der Methioninretentionen

Gestützt wird die im vorhergehenden Abschnitt ausgesprochene Vermutung, daß bei einer Leberschädigung geringen Ausmaßes durch Methionin ein günstiger Einfluß auf das Krankheitsgeschehen ausgeübt wird, durch die Betrachtung der Methioninretentionswerte (Tab. 10 - 17). Waren bei Verst. Nr. 7 (Abb. 5) wegen des schon wieder eingetretenen Normalisierungsvorganges im Methioninhaushalt keine Veränderungen der Methioninretentionswerte gegenüber den Normalwerten zu beobachten, die ein Hinweis auf einen Mangel oder Überschuß hätten geben können, so wurden bei allen sieben Tieren der Versuchsgruppe 8 ca. 40 Std. (3. Versuchst.) nach der ersten Dosis CCl_4 starke bis sehr stark verminderte Methioninretentionsquoten, besonders die der 25 - 60 Min. -Werte beobachtet. Eine also noch im Eiweißstoffwechsel funktionstüchtige Leber kann den durch die erste CCl_4 -Intoxikation hervorgerufenen erhöhten Bedarf bzw. Mangel durch das verabreichte Methionin wieder decken. Die erhöhten Methionineliminierungen sind Ausdruck dieses Geschehens. In den folgenden Tagen ist nach der zweiten Intoxikation das Verhalten der Retentionsraten nicht mehr ganz einheitlich. Bei Versuchstier Nr. 8 a (Abb. 6) war die Leberschädigung, wie schon im vorhergehenden Abschnitt (4.2.1.) besprochen, so weitgehend, daß die Schwierigkeiten im Eiweißstoffwechsel sich in erhöhten Retentionsraten der folgenden Behandlungen ausdrückten. Erst mit zunehmender Genesung (5. Infusion) sind die 15 - 60 Min. -Raten in der Nähe des Normbereiches angelangt.

Bei Versuchstier Nr. 8 b (Abb. 7) zeigten ebenfalls erhöhte Raten nach der zweiten CCl_4 -Gabe eine stärkere Leberschädigung an, als dies durch den BSP-Wert zum Ausdruck kommt. Doch scheint die anatomisch-physiologische Reserve den Schaden schnell zu kompensieren, da die folgenden Infusionen mit erniedrigten Werten einen erhöhten Bedarf anzeigten. Bei allen anderen Tieren erhöhten sich die Retentionsraten mit zunehmender Genesung von den stark erniedrigten Werten der ersten Infusion nach drei weiteren Behandlungen ansteigend in die Nähe der

Normalwerte. Von den Versuchstieren Nr. 8 b, d, g wird dieser Bereich während der Behandlung jedoch nicht mehr ganz erreicht.

Zusammenfassend kommt man bei der Betrachtung der Ergebnisse der Versuchsreihe 8 (Abb. 6 - 12) zu dem Schluß, daß bei Lebererkrankungen, die verminderte Methionin-Retentionen bzw. erhöhte -Eliminierungsraten aufweisen, das Methionin einen günstigen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen erwarten läßt, während bei Erkrankungen mit erhöhten Retentionsraten bzw. erniedrigten Eliminierungsraten eine Behandlung mit Methionin wenig Erfolg zu versprechen scheint.

4.3. Methioninapplikation bei postoperativen Komplikationen

Die im vorhergehenden Abschnitt getroffene Feststellung, daß bei schweren Leberschäden mit erhöhten Methioninretentionsraten zu rechnen ist bzw. erhöhte Retentionsraten auf eine schwere Leberschädigung hindeuten, wird durch die Untersuchungsergebnisse der Versuchstiere Nr. 9 a und 9 b (Tab. 18, Abb. 13, 14) erhärtet. Bei beiden Tieren wurde die Diagnose durch den Sektionsbefund bzw. Probela-
parotomie bestätigt.

Wohl zeigten die BSP-Retentionswerte bei beiden Tieren am ersten Behandlungstag eine geringe bis mittelgradige Leberschädigung an, doch deuteten erhöhte Methionin-Retentionswerte auf eine umfangreiche Leberschädigung hin, als dies durch die BSP-Werte zum Ausdruck kommt. Nach einer zweiten Infusion waren die Methionin-Retentionsraten bei beiden Tieren weiter angestiegen. Das angebotene Methionin konnte nicht mehr im Stoffwechsel verarbeitet werden.

Das allgemein verschlechterte Krankheitsbild bestätigt die Meßergebnisse und die aus ihnen abgeleitete Schlußfolgerung, daß bei schweren Lebererkrankungen kein Nutzen von einer Methionintherapie erwartet werden kann.

4.4. Überdosierung von Methionin

Die im Abschnitt 2.6. erwähnten Literaturbeispiele, in denen von Appetitminderung, Gewichtsverlust, Organveränderungen, vermehrter Ausscheidung von Aminosäuren im Harn und Änderung der Leberenzymaktivität berichtet wird, beruhen auf Experimenten mit Laboratoriumstieren, bei denen mit Dosierungen bis zu 50 mg/100 g (25 g/50 kg) KG gearbeitet wurde. Da solche Dosierungen außerhalb jeder veterinärmedizinischen und wirtschaftlichen Überlegungen liegen, ist eine Behandlung dieses Themas an dieser Stelle überflüssig.

5. Zusammenfassung

Aufgabe dieser Arbeit war es, die in der Behandlung von Lebererkrankungen gebräuchliche Methionintherapie auf ihre Wirksamkeit zu prüfen.

In der Literaturübersicht wird mit einer kleinen Auswahl von Veröffentlichungen aus dem sehr umfangreichen Schrifttum die geteilte und in jüngeren Arbeiten in zunehmendem Maße ablehnende Meinung der Forscher über die Wirksamkeit von Methionin als "Leberschutzstoff" zum Ausdruck gebracht und auf die Schwierigkeiten in der Leberdiagnostik hingewiesen.

Bei der Planung und der Durchführung der Versuche wurde davon ausgegangen, daß von der Therapie mit einer essentiellen Aminosäure, wie sie Methionin darstellt, ein Erfolg in der Behandlung bei Lebererkrankungen nur erwartet werden kann, wenn ein Mangel dieses Stoffes im Körper besteht, d. h. die Plasma-/Serumwerte unter die Normwerte absinken. Zur quantitativen Methioninbestimmung im Plasma diente die von McCARTHY und SULLIVAN (1941) ausgearbeitete und von BENNET und Mitarbeitern (1951) modifizierte Natriumnitroprussid-Reaktion.

Erstes Ziel der Untersuchungen sollte es ein, den Methioningehalt im Plasma gesunder Rinder zu ermitteln. Dabei erwiesen sich die Werte von 10 untersuchten Tieren als zu gering, um genaue und reproduzierbare Ergebnisse zu liefern. Aufgrund dieser Meßergebnisse wurden Untersuchungen über diese Werte bei Rindern mit Lebererkrankungen nicht durchgeführt und stattdessen die Retentions- bzw. Eliminierungsraten von genau definierten Methionindosen ermittelt, ausgehend von Beobachtungen, die KINSELL und Mitarb. (1944), SCHREIER (1951) und MÜTING (1952) machten, daß bei verschiedenen Lebererkrankungen diese Raten erhöht bzw. erniedrigt sind.

Nach Verabreichung einer genau definierten Methioninmenge wird

dieser Stoff in einer genau vorhersagbaren Rate aus dem Plasma eliminiert und kann bei gesunden Rindern bei einer Dosis von 2 g DL-Methionin i. v./50 kg KG vier bis fünf Stunden, bei der halben Dosis (1 g/50 kg KG) etwa 2 Stunden weniger, bei einer fünffachen Dosis (10 g/50 kg KG) etwa vier bis fünf Stunden länger im Plasma nachgewiesen werden. Für die Bestimmung von Retention- bzw. Eliminationsraten eignet sich bei einer Dosis von 2 g/50 kg KG die Zeit bis 1 Stunde p. i.. Die Retentionsraten (%) betragen dabei für die einzelnen Phasen: 5' = $31,5 \pm 5,5$; 15' = $19,1 \pm 3,1$; 25' = $12,2 \pm 2,2$; 35' = $9,3 \pm 1,7$; 45' = $7,3 \pm 1,3$; 60' = $5,2 \pm 0,9$.

Dabei zeigen die Werte bis 25 Min. p. i. einen starken, die nach diesem Zeitpunkt einen leichteren Abfall.

Zur Erzeugung vergleichbarer Leberschäden erhielten 7 Rinder fraktioniert 12,5 ml (0,02 - 0,035 mg/kg KG) Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4), bei einem Dosierungsabstand von 2 Tagen, mit der NSS verabreicht. Am Tag der letzten CCl_4 -Gabe und an 3 bis 4 weiteren Behandlungstagen erhielten die Versuchstiere 2 g DL-Methionin i. v. 50 kg KG verabreicht. Dabei waren bei allen 7 Tieren die Methioninretentionsraten, besonders die der 25 - 60 Min.-Quoten, nach der 1. Infusion, d. h. ca. 40 Stunden nach der ersten CCl_4 -Gabe, stark bis sehr stark erniedrigt. In den folgenden Tagen waren die Retentionsraten uneinheitlich: Bei 5 Tieren stiegen nach 3 weiteren Methioninbehandlungen die Retentionswerte langsam zur Normalwerthöhe an. Ein Versuchstier hatte nach der 2. Methionininfusion erhöhte Werte, die bei 2 weiteren Behandlungen wieder erniedrigt waren. Ein Versuchstier zeigte erhöhte Werte, die erst mit zunehmender Genesung langsam abfallend in die Nähe des Normalbereiches zurückkehrten.

2 weitere, durch Laparatomie bzw. Sektionsbefund einwandfrei diagnostizierte schwer leberkranke Rinder zeigten mit zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes auch zunehmend ansteigende Methioninretentionsraten.

In Ermangelung eines verlässlichen Parameters bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer durchgeführten Lebertherapie wurden von den gebräuchlichsten Leberfunktionsprüfungen nur der BSP-Test durchgeführt.

Es wurde festgestellt, daß das Krankheitsbild bei mit CCl_4 intoxierten und nachfolgend mit Methionin behandelten Rindern gegenüber Kontrolltieren ohne Methioninbehandlung weniger dramatisch war. Auf die Krankheitsdauer konnte durch diese Behandlung kein Einfluß genommen werden.

Die Ergebnisse wurden diskutiert und dabei festgestellt, daß erniedrigte Methioninretentionsraten auf einen günstigen Einfluß, d. h. auf einen Bedarf an dieser Aminosäure in dem durch CCl_4 geschädigten Eiweißstoffwechsel hindeuten, während erhöhte Raten nach einer Methionininfusion auf schwere Leberstoffwechselstörungen hindeuten, auf die mit dieser Therapie kaum Einfluß genommen werden kann.

Als therapeutische Dosis werden 2 g DL-Methionin/50 kg KG pro Tag als ausreichend angesehen. Bei stark erhöhten Dosen (10 g/50 kg KG) geht der überwiegende Teil wieder über die Nieren verloren. Eine nachhaltige Beeinflussung des Plasmamethioninspiegels ist jedoch nur durch Dauerinfusionen zu erreichen. Dabei ist eine Dosis von 0,25 g/50 kg KG und Stunde ausreichend.

Die Frage einer Überdosierung wurde nicht diskutiert, da die aus der Literatur bekannten Beispiele auf Untersuchungen mit Laboratoriumstieren beruhen, bei denen mit Dosen bis zu 50 mg/100 g (25 g/50 kg) KG gearbeitet wurde.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, E. (1947): Ist Cholin ein Vitamin?
Schweiz. med. Wschr. 77, 1947^{II}
2. AIRO, R., G. GIANELLI, D. EBBLIN und U. GRANDINI (1961): Phosphatide in der Behandlung von Leberleiden
Medizin heute 10, 16
3. AMELUNG, D. (1964): Fermentdiagnostik interner Erkrankungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
4. ASCHKENASY, M. A. (1955): Suppression par la surrenalectomie de la protection du foie par la methionine contre les effets du régime hypoprotidigue
Press méd 63, 693
5. BARGER and COYNE (1928): Biochemical J. 22, 1417
Zitiert nach: Mütting (48)
6. BARTELHEIMER, H. und A. JOVES (1967): Klinische Funktionsdiagnostik
3. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
7. BECKMANN, K. (1950): Die Bedeutung der lipotropen Stoffe für die Therapie der Leberkrankheiten
Dtsch. med. Wschr. 75, 46
8. BENNET, J., D. DAVIS und O. SCHALES (1951): Application of a colorimetric method for estimation of methionine in blood and urine
J. Lab. clin. Med. 37, 820
9. BERGER, H. J. (1956): Quantitative Bestimmung des "direkten" und "indirekten" Bilirubins im Serum der Haustiere
Zbl. Veterinärmed. 3, 273
10. BEST, C. H., H. J. CHANNON and J. H. RIDOUT (1934): Cholin and dietary production of fatty livers
J. of Physiolog 81, 409

11. McCARTHY, T. E. and M. X. SULLIVON (1941): A new and highly specific colorimetric test for methionine
J. Biol. Chem. 141, 871
12. CAYER, M. D. and W. E. CORNATZER (1950): Radioaktive phosphorus as an indicator of the rate phospholipide formation in patients with liver disease.
Gastroenterology 14, 1
13. CSONKA, F. A. and C. A. Denton (1946): Methionine determination in proteins and foods
J Biol. Chem. 163, 329
14. DUNN, M. S., S. AKAWAIC and H. MARTIN (1949): Urinary excretion of amino acids in liver disease
J. Clin. Invest. 29, 302 (1950)
15. ECKSTEIN, H. C. (1951): Dietary essential amine acids and the liver lipide content of young white rats
J. Biol. Chem. 195, 167
16. EGER, W. (1954): Das Verhalten der Phosphoamidasen in der Leber bei Tetrachlorkohlenstoff- und Allylalkoholvergiftung
Virchows Arch. 325, 648
17. EGER, W (1956): Die Thioctsäure als Leberschutzstoff in Allylalkoholtest
Klin. Wschr. 35, 53
18. EGER, W. (1956): Weitere Untersuchungen über nekro- trope Substanzen als Leberschutz- faktoren
Virchows Arch. 328, 536
19. EGER, W (1958): Thiazolidincarbonsäure, Iminothia- zolidincarbonsäure und Thiazan- carbonsäure als Leberschutz im Vergleich zum Cystein.
Klin. Wschr. 36, 389
20. ENGELHARDT, A., K GREFF, P. HOLZ und R. V. LUECKEN (1954): Zur Frage der Methylierung des Noradrenalins im Organismus
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 221, 506
21. FLASCHENTRÄGER, B. und E. LEHNARZT (1966): Physiologische Chemie Band II/2 d Springer-Verlag, Berlin

22. FÖRSTER (1971): Diskussionsbeitrag Ärztliches Seminar Möllen 1971, referiert in: Selecta 14, 1725 (1972)
23. FORKER, L. L., J. L. CHAIKOFF, C. ENTEN-MANN und H. TARVER (1951): Formation of muscle protein in diabetic dogs, studied with S^{35} -methionine J. Biol. Chem. 188, 37
24. GERBER, H. (1964): Aktivitätsbestimmung von Serum-enzymen in der Veterinärmedizin Schweiz. Arch. f. Tierheilk. 106, 85
25. GITTER, A. und L. HEILMEYER (1961): Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen 7. Auflage Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
26. GIERTZ, H. (1955): Zur Aktivierung der Noradrenalin- und Adrenalinhyperglykämie durch Methylendonatoren Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 225, 174
27. GROS, H. (1964): Die Therapie des Leberkomas Therapiew. 18, 948
28. GRÜNDER, H. D. (1961): Der diagnostische Wert einiger Leberuntersuchungsmethoden beim Rind unter besonderer Berücksichtigung der Serumtransaminasebestimmung Dtsch. tierärztl. Wschr. 68, 677
29. HARTMANN, F. und F. LAUSCHER (1950): Versuche über die Wirkung lipotroper Substanzen bei der durch Tetrachlorkohlenstoffvergiftung erzeugten Fettleber des Hundes Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 212, 167
30. HARTMANN, F., R. HERTEL und H. WELLMER (1952): Über die lipotrope Wirkung von Vit. E und Cystin, Methionin, Inosit und Invertzucker an der tetrachlorkohlenstoffvergifteten Ratte Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 214, 152

31. HARTMANN, F., F. RUWE und G. SCHULZE (1953):
Der Lipidstoffwechsel des tetrachlorkohlenstoffvergifteten Hundes unter der Wirkung von Methionin, Inosit und Invertzucker
Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 217, 98
32. HARTMANN, F. und A. NICKEL (1954):
Vergleichende Untersuchungen über die lipotrope Wirkung von Cholin und Methionin sowie einiger ihrer Verbindungen an der CCl₄-vergifteten Ratte
Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. 222, 518
33. HEIDRICH, H. J., J. HUHNS und H. LUPKA (1962):
Ergebnisse der Leberfunktionsprüfungen bei der Ketose des Rindes
Wiener tierärztl. Mschr. 49, 84
34. HELLER, L. und J. KRAUSE (1951):
Zur Frage der Leberschädigung durch Überdosierung von Methionin
Klin. Wschr. 29, 675
35. HOHLS, W. C. (1965):
Gluthation und Methionin im Zusammenhang mit dem Wachstum von Hühnern
Arch. Geflügelk. 29, 524
36. HORN, M. J., JONES, D. B. and BLUM, A. E. (1946):
Colorimetric determination of methionine in proteins and foods
J. Biol. Chem. 166, 313
37. HUHNS, J. E. (1961):
Die Brauchbarkeit einiger Laboruntersuchungen zur Leberdiagnostik beim Rind
Berliner-Münchener tierärztl. Wschr. 74, 308
38. HUHNS, J. E. und H. LUPKE (1962):
Leberfunktion des Rindes während der Trächtigkeit und im Puerperium
Berliner-Münchener tierärztl. Wschr. 75, 367
39. KALK, K. (1953):
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Behandlung der chronischen Leberparenchymschäden besonders der Lebercirrhose.
Therapiew. 4, 78

40. KINSELL, L. W., H. A. HARPER, H. C. BARTON, G. D. MICHAELS and H. A. WEISS (1947): Rate of disappearance from plasma of intravenously administered methionine in patients with liver damage.
Science 106, 589
41. KINSELL, L. W., H. A. HARPER, H. C. BARTON, M. E. HUTCHIN and J. R. HESS (1948): Studies in methionine and sulfur metabolism
I. The fate of intravenously administered methionine in normal individuals and in patients with liver damage
J. clin. Invest. 27, 677
42. KINSELL, L. W., S. MARGEN, H. TARVER, B. FRANTZ, E. K. FLANAGAN, M. E. HUTCHIN, G. D. MICHAELS and D. P. McCALLIE (1949): Studies in methionine metabolism
III. The fate of intravenously administered S³⁵-labeled-methionine in normal adult males, in patients with chronic hepatic disease, "idiopathic" hypoproteinemia and cushin's syndrome
J. clin. Invest. 29, 238
43. KIRSNER, J. B., A. L. SHEFFNER, W. L. PALMER and O. BERGHEIM (1950): Amine acides in plasma and urine of patients with hepatitis before and after a single infusion of protein hydrolysate
J. lab. clin. Med. 36, 375
44. KLAVINS, J. V., T. D. KINNEY and N. KAUFMANN (1963): Body iron levels and hematologic findings during excess methionine feeding
J. of Nutr. 79, 101
45. KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1964): Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
46. MACKENZIE, C. G., J. R. RACHELE, N. CROSS, J. P. CHANDER and V. du VIGNEAND (1950): A study of the rate of oxidation of the methyl group of dietary methionine
J. Biol. chem. 183, 617
47. MEISTER, A. (1965): Biochemistry of the amino acids. Second edition Volume II
Academic Press New York, London

48. MÜTING, D. (1951): Methioninstudien
I. Mitteilung
Der Methioninspiegel im menschlichen Serumeiweiß Gesunder und Kranker und seine klinische Bedeutung
Zeitschr. klin. Med. 147, 478
49. MÜTING, D. (1952): Methioninstudien
II. Mitteilung
Methioninbilanz und Methionintherapie
Zeitschr. klin. Med. 149, 566
50. MÜTING, D. (1952): Methioninstudien
III. Mitteilung
Die tägliche Methioninausscheidung im Urin Gesunder und Kranker
Zschr. klin. Med. 150, 1
51. MÜTING, D. (1954): Über den Aminosäureaufbau der Eiweißkörper Gesunder und Kranker
Zschr. inn. Med. 9, 638
52. MUELLER, J. H. (1923): A new sulfur-containing amino-acid isolated from hydrolytic products of protein
J. biol. chem. 56, 157
53. MUTOLO, V., R. MAGGIO, and G. GIUDICE (1958): The activation of methionin for transmethylation in regenerating rat liver and hepatoma
Zschr. f. Krebsforsch. 62, 419
54. PENDL, O. und O. WEINMANN (1953): Experimentelle Untersuchungen über den Methionin- und Cholin-schutz an vergifteten Rattenlebern
Wien. med. Wschr. 311 (1953)
55. PHEAR, E. A., B. RUEBNER, S. SHERLOCK und W. H. J. SUMMERSKILL (1956): zitiert aus: Nutr. Rev. 14, 336
56. POPPER, H. und F. SCHAFFNER (1961): Die Leber
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

57. PROSKY, L. and R. W. WANNEMACHER (1962): Effect of methionine and other nitrogen sources on biochemical processes in the liver
J. Nutr. 78, 419
58. RAPOPORT, S. M. (1966): Medizinische Biochemie
4. Auflage
VEB Verlag Volk und Gesundheit
Berlin
59. REMY, E. (1950): Glykogen-, Eiweiß- und Fettbestimmungen in der gesunden und geschädigten Leber nach Zufuhr von Methionin und Monosacchariden.
Zschr. f.d.ges.inn. Med. 5, 606
60. RISSEL, E. (1962): Die Behandlung der akuten Hepatitis
Therapiew. 1, 2
61. RITTER, A. (1967): in: Bartelheimer, H. und A. Jores (1967)
Klinische Funktionsdiagnostik
3. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
62. ROSE, W. C. und E. E. RICE (1939): The utilization of certain sulfur-containing compounds for growth purposes
J. biol. chem. 130, 305
63. ROSENBERGER, G. und H. D. GRÜNDER (1970): in: Krankheiten des Rindes von G. Rosenberger
Verlag Paul Paray Berlin und Hamburg
64. ROSSOW, N., P. RITTBACH und D. URBANECK (1965): Klinisch-biopsische und funktionelle Untersuchungen der Leber bei verschiedenen Erkrankungen des Rindes
II. Ausfall der Leberfunktionsproben
Mhft. Vet. Med. 21, 373
65. SARY, B. und M. SZEKERKE (1957): Methioninbestimmungen im menschlichen Serum, insbesondere bei essentieller Hypertonie
Wien. Zschr. inn. Med. 38, 297

66. SCHÄFER, H. (1951): Leberfunktionsprüfung
Wiss. Verlagsges. Stuttgart
67. SCHEUNERT, A. und A. Trautmann (1957): Lehrbuch der Veterinärphysiologie
4. Auflage
Verlag Paul Paray Berlin und
Hamburg
68. SCHMIDT, E. und
F. W. SCHMIDT (1963): Das Verteilungsmuster einiger
Enzyme in der menschlichen Leber
und seine Veränderung unter der Zell-
schädigung
Enzymol. biol. clin. 3, 73
69. SCHMIDTKE-RUHNAU, D. (1954): Die Beeinflussung der Leberdurch-
blutung durch "lipotrope" Stoffe
Arch. exper. Pathol. 222, 247
70. SCHREIER, K. (1948): Über Methioninstoffwechseler-
suche beim Säugling
Klin. Wschr. 26, 633
71. SCHREIER, K. (1949): Über Methionin
Seine physiologische und klinische
Bedeutung
Zschr. f. Kinderhkd. 67, 137
72. SCHREIER, K. (1951): Untersuchungen über den Amino-
säurestoffwechsel bei Erkrankun-
gen der Leber
Dsch. med. Wschr. 76, 868
73. SCHREIER, K. und
H. SCHÖNSEE (1952): Methioninbelastung als Leber-
funktionstest
Dsch. med. Wschr. 77, 418
74. SIEDE, W. (1955): Die neuzeitliche Behandlung der
schweren Leberinsuffizienz und
des Leberkoma
Dsch. med. Wschr. 80, II, 1467
75. SIEDE, W. (1962): Fortschritte und Problematik der
Lebertherapie
Der Internist 3, 21

76. TARAJEW, E. ., M.
SEMENDJAJEWA, H.
SPEKTOR und T. GUSSEWA
(1967):
Der Aminosäurebestand des
Blutserums und des Leberge-
webes bei der Hepatitis infectiosa
und anderen Lebererkrankungen
Zschr. inn. Med. 22, 363
77. WERNER, F. (1960):
Versuche mit dem Bromsulphalein-
Test zur Prüfung der Leberfunktion
bei gesunden, kranken und mit
Tetrachlorkohlenstoff intoxiierten
Rindern
Vet. med. Diss. FU Berlin
78. WHEELER, J. E. and
P. GYÖRGY (1948):
Studies of urinary excretion of
methionine by normal and by
patients having liver disease
Am. J. M. Sc. 215, 267
79. WILLIAMS, J. N., A. E.
DENTON and C. A.
ELVEHJEM (1949):
Effect of methionine deficiency
upon enzyme activity in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. 72, 386

Ich erlaube mir, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. J. Heidrich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas und den Herren Prof. Dr. M. Mülling und Dr. Ch. Merck für die Bereitstellung der Versuchstiere zu danken.

Herzlich danken möchte ich auch Fräulein Renate Hoffmann, die mir in steter Hilfsbereitschaft zahlreiche technische Hinweise gegeben hat.

Nicht unerwähnt bleiben darf das meiner Arbeit sehr förderliche, angenehme Arbeitsklima der Klinik, wofür allen Damen und Herren dieser Abteilung an dieser Stelle gedankt sei.

Lebenslauf

Am 23. November 1936 wurde ich, Horst Roland Ulbricht, als Sohn des Landwirts Alfred Ulbricht und seiner Ehefrau Frieda, geb. Dachsel in Präbschütz Kr. Döbeln/Sa. geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule von 1943 bis 1951 in meinem Geburtsort und der Nachbargemeinde Mochau und der landwirtschaftlichen Berufsschule in Waren/Müritz war ich in verschiedenen landwirtschaftlichen Betrieben tätig.

1956 kam ich nach Berlin (West). Neben einer beruflichen Tätigkeit als Krankenpfleger besuchte ich die Peter-A-Silbermann-Schule (Berliner Abendgymnasium), an der ich im Mai 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1966/67 immatrikulierte ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und bestand im Herbst 1971 den dritten Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung.

Mit Wirkung vom 23.11.71 wurde mir die Bestallung als Tierarzt erteilt.

